



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA COMBINADA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN
DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL Y REESTADIFICACIÓN
DE PACIENTES CON LINFOMA

Beatriz Rodríguez-Vigil Junco

Madrid, Noviembre de 2009



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA COMBINADA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN
DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL Y REESTADIFICACIÓN
DE PACIENTES CON LINFOMA

Trabajo de investigación que presenta Beatriz Rodríguez-Vigil Junco
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores:

Prof. Dra. Nieves Gómez León
Dra. Inmaculada Pinilla Fernández

Madrid, Noviembre de 2009



La DRA. NIEVES GÓMEZ LEÓN, Profesora Titular de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario La Princesa y la DRA. INMACULADA PINILLA FERNÁNDEZ, Hematóloga y Radióloga del Hospital Universitario La Paz de Madrid

CERTIFICAN

Que el trabajo “VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA COMBINADA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL Y REESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON LINFOMA” ha sido realizado por Dña. Beatriz Rodríguez-Vigil Junco bajo nuestra supervisión y dirección y que reúne la originalidad, rigor metodológico y demás requisitos legales para proceder a su defensa pública como Tesis Doctoral en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que así conste a efectos académicos firmamos el presente certificado en Madrid a 29 de Octubre de 2009.

Dra. Nieves Gómez León

Dra. Inmaculada Pinilla Fernández

Este trabajo ha sido financiado con un proyecto de investigación de la *Fundación de Investigación Sanitaria (FIS) N° 03/0449* y ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Maraver D, Coya J, Martín-Curto L, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47:1643-8.

Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández D, Coya J, Martín-Curto L. PET/CT imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Curr Prob Diagn Imag*. 2006;35:151-63.

Hernández-Maraver D, Hernández-Navarro F, Gómez-León N, Coya J, **Rodríguez-Vigil B**, Madero R, et al. Positron emission tomography/Computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol*. 2006;135:293-302.

Gómez-León N, Pinilla I, **Rodríguez-Vigil B**, Hernández D, Reza M, Madero R. Integrated PET/CT scanner in oncology applications: a radiologic perspective. *Radiología*. 2007;49:29-36.

Pinilla I, **Rodríguez-Vigil B**, Gómez-León N. Integrated ¹⁸F FDG PET/CT: utility and applications in clinical oncology. *Clinical Medicine: Oncology*. 2008;2:181-98.

Principales presentaciones a congresos internacionales y nacionales:

XXVII Congreso Nacional de la SERAM. 28-31 de mayo de 2004. Bilbao. Unidad de imagen PET/TC: Fundamentos físicos y descripción de la técnica. **B. Rodríguez-Vigil**, S. Hernández Muñiz, L. Gorospe Sarasua, M. Coronado Poggio, L. Martín-Curto, N. Gómez León.

XXVII Congreso Nacional de la SERAM. 28-31 de mayo de 2004. Bilbao. Utilidad de la PET/TC en el manejo clínico de los pacientes con linfoma. **B. Rodríguez-Vigil**, L. Gorospe Sarasua, S. Raman, S. Hernández Muñiz, L. Martín-Curto, N. Gómez León.

Radiological Society of North America. 91st Scientific Assembly and Annual meeting. Nov 27-Dec 2, 2005. Chicago. PET/CT imaging of Hodgkin disease and non Hodgkin lymphoma. **B. Rodríguez-Vigil**, I. Pinilla, D. Hernández, N. Gómez León. (*With Certificate of Merit*).

XXVIII Congreso Nacional de la SERAM. 6-29 de mayo de 2006. Zaragoza. Utilidad de la PET/TC en la evaluación del linfoma. **B. Rodríguez-Vigil**, B. Marín, J. Gómez, I. Pinilla, D. Hernández, J. Coya, L. Martín-Curto, N. Gómez León. (*Premiado con Certificado de Mérito*).

XXVIII Congreso Nacional de la SERAM. 6-29 de mayo de 2006. Zaragoza. Evaluación de la PET/TC: Aspectos técnicos. J. Gómez Patiño, M. Martínez Schmickrath, **B. Rodríguez-Vigil**, V. Suárez Vega, L. Martín-Curto, N. Gómez León. (*Premiado con Cum Laude*).

11th Congress of the European Hematology Association. June 15-18, 2006. Amsterdam. PET/CT diagnostic accuracy in lymphoma. D. Hernández-Maraver, **B. Rodríguez-Vigil**, J. Coya, R. De Paz, I. Pinilla, M. Coronado, M. Canales, MJ. Sanjurjo, LM. Martín-Curto, N. Gomez-León, F. Hernández-Navarro.

Radiological Society of North America. 92nd Scientific Assembly and Annual meeting. Nov 26-Dec 1, 2006. Chicago. PET/CT in lymphoma: prospective study of full-dose enhanced PET/CT versus low-dose unenhanced PET/CT. E. Fernández-Canabal, **B. Rodríguez-Vigil**, I. Pinilla, J. Coya, D. Hernández, N. Gómez León.

European Congress of Radiology. March 9-13, 2007. Viena. PET/CT in lymphoma: a prospective study of full-dose enhanced PET/CT versus low-dose unenhanced PET/CT. F. Guerra-Gutiérrez, E. Fernández-Canabal, **B. Rodríguez-Vigil**, I. Pinilla, J. Coya, N. Gómez-León.

Radiological Society of North America. 94th Scientific Assembly and Annual meeting. Nov 30-Dec 5, 2008. Chicago. Comparison between Computed Tomography (CT), Positron Emission Tomography (PET), and Low-Dose PET/CT (LD-PET/CT) for initial staging in patients with lymphoma. I. Pinilla Fernández, N. Gomez León, L. Del Campo Del Val, D. Hernández Maraver, **B. Rodríguez-Vigil**. (*Seleccionada para exposición oral*).

XXIX Congreso Nacional de la SERAM. 23-26 de mayo de 2008. Sevilla. Limitaciones de la 18 F-FDG-PET/TC en oncología: Falsos positivos y negativos. A. Díez Tascón, I. Pinilla Fernández, D. Hernández- Maraver, J. Coya Viña, **B. Rodríguez-Vigil Junco**, N. Gómez León.

European Congress of Radiology. March 6-10, 2009. Viena. Limitations of FDG-PET/TC in oncology: false positive and false negative findings. A. Díez Tascón, I. Pinilla Fernández, M. Hernández Maraver, J. Coya Viña, **B. Rodríguez-Vigil Junco**, N. Gómez León.

Radiological Society of North America. 95th Scientific Assembly and Annual meeting. Nov 29-Dec 4, 2009. Chicago. Extranodal lymphoma: spectrum of PET/CT findings. I. Pinilla, **B. Rodríguez-Vigil**, N. Gómez-León, L. Del Campo, J. Coya.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a todas las personas que, directa o indirectamente, han facilitado, con su apoyo y colaboración, la realización de esta tesis doctoral, empezando por los pacientes que accedieron a formar parte de este proyecto.

En especial, quiero expresar mi agradecimiento:

A mis directoras de tesis, las doctoras Nieves Gómez-León e Inmaculada Pinilla, por su constante ayuda y estímulo y su inestimable amistad, sin cuyo apoyo y esfuerzo la realización de este trabajo no habría sido posible.

A Charo Madero, del servicio de Bioestadística de La Paz, por el tiempo que ha dedicado en elaboración del análisis estadístico y por su infinita paciencia y sabios consejos.

A Lola Hernández, por “allanarme el camino” y darme una visión clínica de este proyecto.

A Merche Elorza por su imprescindible ayuda en la maquetación.

Al Prof. Dr. Francisco Vázquez, por sus valiosos comentarios y sugerencias.

A mis compañeros de Radiodiagnóstico de La Paz, por su colaboración.

A mis compañeros de trabajo de Osatek, en especial a Carmen Romera, por su apoyo en la redacción de este trabajo.

A mis hermanos, por hacerme sonreír siempre a pesar de las dificultades.

A mis padres, sin cuyo cariño, dedicación y tesón no habría llegado hasta aquí.

A Gorka, Álex y María, a los que he robado tiempo y dedicación durante la realización de esta tesis, por hacerme feliz todos los días.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. BASES FÍSICAS	18
1.1.1. Fundamentos de la PET	18
1.1.1.1. Síntesis del radioisótopo ^{18}F	18
1.1.1.2. Síntesis del radiofármaco ^{18}F FDG	18
1.1.1.3. Transporte e inyección de la ^{18}F FDG	19
1.1.1.4. Interacción de la ^{18}F FDG con el organismo	19
1.1.1.5. Detección de los fotones	20
1.1.1.6. Formación de la imagen de PET y fenómenos intrínsecos que la deterioran	21
1.1.2. Corrección de la atenuación con la TC: Origen de la PET/TC	23
1.1.2.1. Ventajas de la corrección de la atenuación con la TC	23
1.1.2.2. Desventajas y problemas prácticos con la corrección de la atenuación basada en la TC	23
1.1.3. PET/TC: Técnica combinada	27
1.2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	28
1.2.1. Linfomas: Importancia de los métodos de imagen	28
1.2.1.1. Estadificación y reestadificación de los linfomas: Papel de la TC	31
1.2.1.2. Papel de la PET en el manejo de los pacientes con linfoma	34
- Estadificación con PET	34
- Reestadificación con PET	34
- Otras utilidades de la PET en el manejo de los linfomas	35
- Limitaciones de la PET	36
1.2.2. PET/TC en la estadificación y reestadificación de los linfomas:	

Revisión de la literatura	36
1.3. JUSTIFICACIÓN	39
2. HIPÓTESIS	41
3. OBJETIVOS	43
4. MATERIAL Y MÉTODOS	45
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	45
4.2. SUJETOS SELECCIONADOS PARA EL ESTUDIO	45
4.2.1. Criterios de inclusión	45
4.2.2. Criterios de exclusión	45
4.2.3. Criterios de salida	46
4.3. PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LA PET/TC	46
4.4. SISTEMÁTICA DE ANÁLISIS DE LOS DATOS	48
4.4.1. Análisis de la TC	49
4.4.2. Análisis de la PET	50
4.4.3. Análisis de la PET/TC	50
4.5. CONFIDENCIALIDAD	51
4.6. DEFINICIÓN DEL PATRÓN ORO	51
4.7. CRITERIOS DE RESPUESTA	51
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
4.9. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	52
5. RESULTADOS	55
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	55
5.1.1. Estadificación inicial	55

5.1.2. Reestadificación	57
5.2. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN: ANÁLISIS DE REGIONES EN COMPARACIÓN CON EL PATRÓN ORO	60
5.2.1. Región cervical	60
5.2.2. Región torácica	61
5.2.3. Región abdomino-pélvica	61
5.2.4. Región extranodal	63
5.3. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PET/TC EN LA REESTADIFICACIÓN: ANÁLISIS DE REGIONES EN COMPARACIÓN CON EL PATRÓN ORO	64
5.3.1. Región cervical	64
5.3.2. Región torácica	65
5.3.3. Región abdomino-pélvica	65
5.3.4. Región extranodal	66
5.4. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN Y REESTADIFICACIÓN: DETERMINACIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO EN COMPARACIÓN CON EL PATRÓN ORO	68
5.4.1. PET/TC DB: Concordancia con el patrón oro en el estadio al diagnóstico	68
5.4.2. PET/TC DA: Concordancia con el patrón oro en el estadio al diagnóstico	70
5.4.3. PET/TC DB: Concordancia con el patrón oro en la reestadificación de los pacientes	70
5.4.4. PET/TC DA: Concordancia con el patrón oro en la reestadificación de los pacientes	71
5.5. CONCORDANCIA DE LA TC Y DE LA PET AISLADAS CON EL PATRÓN ORO Y CON LA PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN Y EN LA REESTADIFICACIÓN	72

5.5.1. TC en la estadificación inicial	72
5.5.1.1. TC frente al patrón oro	72
5.5.1.2. TC frente a la PET/TC DB	73
5.5.1.3. TC frente a la PET/TC DA	74
5.5.2. TC en la reestadificación	75
5.5.2.1. TC frente al patrón oro	75
5.5.2.2. TC frente a la PET/TC DB	76
5.5.2.3. TC frente a la PET/TC DA	77
5.5.3. PET en la estadificación inicial	78
5.5.3.1. PET frente al patrón oro	78
5.5.3.2. PET frente a la PET/TC DB	80
5.5.3.3. PET frente a la PET/TC DA	81
5.5.4. PET en la reestadificación	82
5.5.4.1. PET frente al patrón oro	82
5.5.4.2. PET frente a la PET/TC DB	82
5.5.4.3. PET frente a la PET/TC DA	83
5.6. COMPARACIÓN DE LA PET/TC DE DOSIS BAJA Y DE DOSIS ALTA EN LA ESTADIFICACIÓN Y REESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA: ANÁLISIS DE LAS DISCREPANCIAS	84
5.6.1. Estadio al diagnóstico	84
5.6.2. Estadio al final del tratamiento	84
5.6.3. Regiones en la estadificación inicial	84
5.6.4. Regiones en la reestadificación	86
5.7. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR EN LA LECTURA DE TC, PET Y PET/TC	86

5.8. INFILTRACIÓN LINFOMATOSA DE LA MÉDULA ÓSEA	87
5.9. HALLAZGOS INCIDENTALS	89
6. DISCUSIÓN	92
6.1. PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL DE LOS LINFOMAS	92
6.1.1. Estadificación con PET/TC DB	92
6.1.1.1. PET/TC DB frente a TC	94
6.1.1.2. PET/TC DB frente a PET	95
6.1.2. Estadificación con PET/TC DA	98
6.2. PET/TC EN LA REESTADIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS	100
6.2.1. Reestadificación con PET/TC DB	100
6.2.2. Reestadificación con PET/TC DA	103
6.3. INFILTRACIÓN LINFOMATOSA DE LA MÉDULA ÓSEA	104
6.4. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR EN LA LECTURA DE TC, PET Y PET/TC	106
6.5. PET/TC DA FRENTE A PET/TC DB	108
6.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	112
7. CONCLUSIONES	114
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
ANEXOS	
Anexo 1: Consentimiento informado de la TC	131
Anexo 2: Consentimiento informado de la PET/TC	133

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DEFINICIÓN
AA	Ann Arbor.
β^+	Positrón.
β^-	Electrón.
BMO	Biopsia de médula ósea.
Civ	Contraste intravenoso.
2D	Dos dimensiones.
3D	Tres dimensiones.
DA	Dosis alta.
DB	Dosis baja.
E	Especificidad.
EX	Exactitud.
^{18}F	Flúor-18.
^{18}F FDG	^{18}F Flúor-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa.
FN	Falso negativo.
FOV	Campo de visión, del inglés <i>field of view</i> .
FP	Falso positivo.
Ga	Galio.
Ge	Germanio.
GLUT	Transportadores de glucosa, del inglés <i>glucose transporters</i> .
IC	Intervalo de confianza.
ID	Número de identificación del paciente en el estudio.
k	Índice kappa de concordancia.
keV	Kiloelectronvoltios.
LDCGB	Linfoma difuso de célula grande tipo B.
LH	Linfoma Hodgkin.
LHcCM	Linfoma Hodgkin clásico tipo celularidad mixta.
LHcDL	Linfoma Hodgkin clásico tipo depleción linfocítica.
LHcEN	Linfoma Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular.
LHcRL	Linfoma Hodgkin clásico tipo rico en linfocitos.
LHPL	Linfoma Hodgkin de predominio linfocítico.
LLCP	Linfoma linfocítico de célula pequeña.
LNH	Linfoma no Hodgkin.

LOR	Línea de respuesta, del inglés <i>line of response</i> .
LZM	Linfoma de la zona marginal.
mA	Miliamperios.
mAs	Miliamperios por segundo.
MBq	Megabecquerelios.
mCi	Milicurios.
min	Minutos.
MO	Médula ósea.
MRT	Mortalidad relacionada con el tratamiento.
μ	Coefficiente de atenuación lineal.
mV	Milivoltios.
NK	Células asesinas naturales, del inglés <i>natural killer</i> .
OMS	Organización Mundial de la Salud.
p	Grado de significación estadística.
PET	Tomografía por emisión de positrones.
QT	Quimioterapia.
RC	Respuesta completa.
RM	Resonancia magnética.
RP	Respuesta parcial.
RT	Radioterapia.
S	Sensibilidad.
s	Segundos.
SLE	Supervivencia libre de enfermedad.
SP	Sangre periférica.
TC	Tomografía computarizada.
TEP	Tromboembolismo pulmonar.
VN	Verdadero negativo.
VP	Verdadero positivo.
VPN	Valor predictivo negativo.
VPP	Valor predictivo positivo.
Z	Número atómico.

1. INTRODUCCIÓN

En Radiología, una de las primeras cosas que se aprende como residente es que no existe la técnica de imagen perfecta. Cada una de las patologías y órganos o tejidos estudiados en nuestra especialidad deben ser analizados con uno o incluso varios métodos de imagen específicos, teniendo a veces que recurrir a otras especialidades diagnósticas que aporten más datos en caso de dudas.

La tomografía computarizada (TC) es una técnica de diagnóstico radiológico que fue introducida en 1972 por Hounsfield y Cormack¹ y que se puede definir como el método con el que se logra, a través de un ordenador, una imagen que es el resultado de la reconstrucción bidimensional de un plano tomográfico de un objeto. La TC está muy extendida, es disponible en nuestro medio y gracias a su gran resolución espacial ha sido utilizada hasta ahora como técnica de elección en la estadificación inicial y seguimiento de los pacientes con linfoma. Sin embargo presenta varios inconvenientes, de entre los que destacan dos: El primero, el no aportar información acerca del metabolismo de los tumores, dado que los hallazgos se basan únicamente en aspectos anatómicos y en el comportamiento de los tejidos tras la administración de medios de contraste. El segundo, al igual que otras técnicas de diagnóstico por imagen, la radiación ionizante a la que son sometidos los pacientes. Ambas desventajas se ponen de manifiesto en pacientes con linfoma: Por un lado, la TC muestra limitaciones en la detección de infiltración tumoral de adenopatías de tamaño y forma normales, en la diferenciación entre adenopatías inflamatorias y tumorales y en la detección de tumor en localizaciones extraganglionares que no tengan un buen contraste con los tejidos circundantes, tanto en casos de estadificación inicial como en casos de evaluación postratamiento, momento en el cuál la detección de tejido tumoral viable en masas residuales es crucial.²⁻⁵ Por otro lado, estamos hablando de pacientes que, gracias a los tratamientos actuales, pueden llegar a tener una supervivencia muy alta, lo que hace que sea necesario su control evolutivo tanto clínico como por imagen, sometiéndoles a numerosas exploraciones con radiación ionizante durante toda su vida.

En contraposición, la tomografía por emisión de positrones (PET), técnica de imagen desarrollada por Phelps y Hoffmann e introducida para uso humano en 1974,^{6,7} utiliza la introducción en el cuerpo humano de moléculas marcadas con isótopos radiactivos emisores de positrones. La PET con ¹⁸flúor-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸FDG) es una técnica útil en el diagnóstico y seguimiento de una gran variedad de tumores, entre ellos el linfoma.^{6,8-16} Su utilidad se basa en la información metabólica, obtenida en función de la captación de la ¹⁸FDG por parte de la mayoría de las células tumorales. Sin embargo, su pobre resolución espacial hace que la exactitud en la localización de la patología sea baja, con escasas referen-

cias anatómicas y dificultades en ocasiones para diferenciar entre captaciones fisiológicas y patológicas de ^{18}F FDG. Incluso dentro de estas últimas, la distinción entre células inflamatorias y tumorales puede ser complicada, ya que ambas pueden mostrar un metabolismo aumentado de glucosa con hipercaptación de ^{18}F FDG, teniendo en cuenta además que no todos los tumores tienen avidez por la ^{18}F FDG.

Es lógico entonces que la PET/TC, una técnica de reciente aparición que combina en una sola exploración la PET y la TC, hiciera albergar la esperanza en que se solucionasen estas limitaciones, dado que proporciona tanto información funcional como anatómica, combinando en una sola sesión ambas técnicas.¹⁷⁻²⁰

1.1. BASES FÍSICAS

1.1.1. FUNDAMENTOS DE LA PET

El proceso previo a la obtención de las imágenes proporcionadas por la PET es complejo y consta de varias etapas, que se describen a continuación.

1.1.1.1. Síntesis del radioisótopo flúor-18 (^{18}F) :

Los isótopos son cuerpos químicamente idénticos, es decir, con el mismo número de electrones (β^-) y protones pero distinto número de neutrones. Los radioisótopos son isótopos inestables porque poseen una proporción de protones y neutrones que no permite el estado de equilibrio, por lo que tienden a desintegrarse emitiendo radiación nuclear. Hasta hoy, el isótopo radiactivo más utilizado en la PET es el ^{18}F , que tiene un exceso de protones y tiende a desaparecer por emisión de positrones.^{21,22}

Un positrón (β^+) es una partícula con la misma masa y carga que un electrón, pero de signo contrario.^{23,24}

La síntesis del ^{18}F se lleva a cabo en el interior de aceleradores de partículas denominados ciclotrones y sus unidades de medida son los milicurios (mCi) y los megabecquerelios (MBq), siendo 1 mCi=37 MBq.

1.1.1.2. Síntesis del radiofármaco ^{18}F FDG:

Un radiofármaco es la molécula marcada con el radioisótopo que se introduce en el cuerpo humano. El más utilizado actualmente en la práctica clínica es el ^{18}F FDG, cuya síntesis tiene

lugar de forma automatizada en módulos de síntesis que se encuentran en el interior de células blindadas.

1.1.1.3. Transporte e inyección de la ^{18}F FDG:

La ^{18}F FDG debe transportarse e inyectarse en poco tiempo porque tiene un período de semi-desintegración corto, concretamente de unos 110 minutos (min), lo que obliga a que el ciclo-trón esté cercano al lugar donde tendrá lugar su inyección al paciente.

1.1.1.4. Interacción de la ^{18}F FDG con el organismo:

La glucosa es un nutriente habitual de las células de nuestro organismo. Penetra en ellas por difusión facilitada por proteínas de membrana, las llamadas GLUT (*glucose transporters*). En el interior celular, la glucosa es fosforilada por una hexoquinasa a glucosa-6-fosfato, que se isomeriza a fructosa-6-fosfato y que continúa la vía de la glucólisis para transformarse en piruvato en condiciones aerobias o en lactato en condiciones anaerobias. Otra enzima, la glucosa-6-fosfatasa, es capaz de catalizar la primera reacción.^{21,24-26}

La ^{18}F FDG utiliza los mismos GLUT que la glucosa para penetrar en la célula, pero no sigue las mismas rutas metabólicas, dado que no es sustrato de la glucosa-6-fosfato isomerasa, por lo que queda atrapada en el interior celular como ^{18}F FDG-6-fosfato²⁷ (Figura 1). De hecho, cuanto menor sea la concentración de glucosa-6-fosfatasa, más tiempo quedará la ^{18}F FDG-6-fosfato atrapada en la célula.²⁴⁻²⁶

Las células malignas tienen una proliferación y un crecimiento rápidos, lo que conlleva un aumento de la demanda energética por la vía glucolítica aeróbica y anaeróbica con el consiguiente incremento en la utilización de la glucosa. Por ello, las células de una gran variedad de tumores muestran un transporte acelerado de glucosa por sobreexpresión de los genes que codifican los GLUT y la hexoquinasa e infraexpresión de los que codifican la glucosa-6-fosfatasa.¹⁶ Asimismo, la hipoxia, condición frecuente en el seno de los tumores malignos, favorece la acción de la hexoquinasa y de los GLUT.^{21,22}

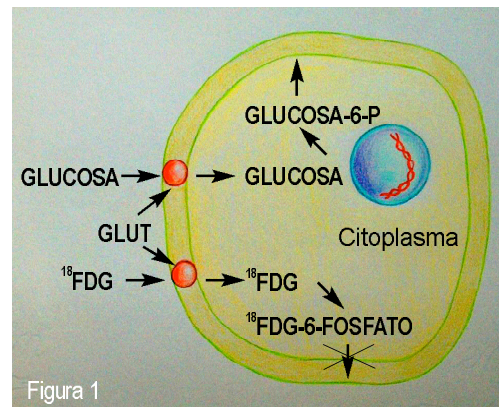


Figura 1: Penetración de la ^{18}F FDG en el interior celular y reacción enzimática en su citoplasma. Adaptado de Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. Radiographics. 2004;24:523-43.

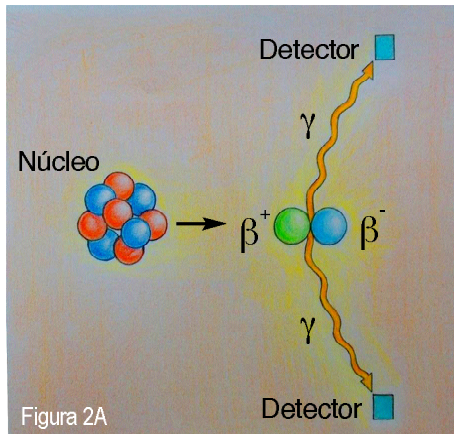


Figura 2A: Reacción de aniquilación. Adaptado de Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. Radiographics. 2004;24:523-43.

A los 60 min de la inyección intravenosa de ^{18}F FDG, la concentración de la misma en los tejidos alcanza una meseta y la mayor parte de la radiación detectada entonces proviene de los tejidos con bajas concentraciones de glucosa-6-fosfatasa, como el cerebro, el miocardio y tejidos patológicos como los tumorales.

De esta explicación puede deducirse que una de las limitaciones de la PET en patología oncológica es que la elevada captación de ^{18}F FDG no es específica de los tejidos tumorales, pues otros tejidos patológicos con alta demanda de glucosa como aquéllos infiltrados por células inflamatorias (fundamentalmente por macrófagos) ^{16,28} y tejidos normales, como el cerebral o el tejido muscular en actividad, pueden tener un comportamiento similar.

Los positrones emitidos por la ^{18}F FDG interactúan con los electrones de la materia mediante una reacción llamada reacción de aniquilación, dando lugar a 2 fotones gamma (γ) con idéntica radiación electromagnética de 511 kiloelectronvoltios (keV), que se desplazan en la misma dirección y sentido opuesto hacia los detectores (Figura 2A).

1.1.1.5. Detección de los fotones:

Los detectores del tomógrafo PET son cristales de escintilación o centelleo de diversos materiales dependiendo del aparato utilizado. ^{22,29} Cuando el fotón γ choca contra el detector, éste emite luz proporcionalmente a la energía recibida, que posteriormente es convertida en impulso eléctrico por unos tubos fotomultiplicadores acoplados a los detectores.

La línea que une dos detectores implicados en una misma aniquilación se denomina línea de respuesta o LOR (*line of response*). La gran sensibilidad (S) de la PET viene determinada por la colimación electrónica, que es la identificación de las LORs basada en la detección de coincidencias (Figura 2B). Una coincidencia es válida cuando los dos fotones γ implicados en una misma aniquilación alcanzan sus respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido, que es la llamada ventana de coincidencia. ^{21,29} Además, la energía de los fotones γ debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones importantes en su trayecto, asegurando que proceden de la misma reacción de aniquilación. Así pues, los fotones γ son detectados por coincidencias reales, en base a estos criterios

temporales y energéticos.

1.1.1.6. Formación de la imagen de PET y fenómenos intrínsecos que la deterioran:

La reconstrucción de las imágenes se realiza de forma automática por métodos informáticos basados en algoritmos de reconstrucción. Sin embargo, existen varios fenómenos intrínsecos a la propia técnica de PET que pueden deteriorar la imagen obtenida, reduciendo su resolución espacial, que en la práctica es de aproximadamente 4 a 10 milímetros (mm), y produciendo ruido.²⁶

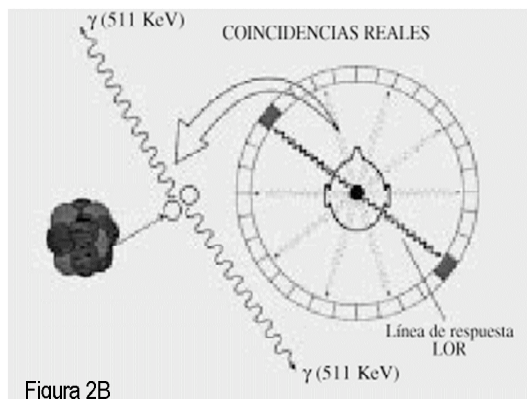


Figura 2B

Figura 2B: Colimación electrónica: Identificación de la LOR en base a la detección de coincidencias. Adaptado de Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. PET en Oncología. Madrid: Nova Sidonia Oncología-Hematología; 2002. p. 9-31.

El fenómeno más importante es la atenuación de los fotones γ , que puede afectar tanto a la calidad visual como a la exactitud cuantitativa de la PET.^{17,30} Entre un 60% y un 80% de los fotones γ se atenúa en su camino hasta alcanzar los detectores.²¹ Por ello, una imagen no



Figura 3A

Figura 3A: Atenuación de los fotones: Imagen de emisión. Nótese el aumento de captación de estructuras periféricas como la superficie cutánea y los pulmones ("hot lungs") (flechas), frente a la ausencia de captación de las estructuras profundas como el mediastino (puntas de flecha).

corregida por atenuación (imagen de emisión) presenta una pérdida de captación de sus estructuras más mediales con realce de las periféricas, siendo un ejemplo de esto el aumento de actividad que se detecta en la piel o en los pulmones frente a la pérdida en el mediastino (Figura 3A).³⁰

Aunque en ciertos casos puede hacerse de manera teórica, los tomógrafos PET convencionales realizan la corrección de atenuación mediante la imagen de transmisión (Figura 3B).²¹ Esto consiste en obtener una imagen en la que cada punto de ella contiene información sobre su capacidad para atenuar la radiación. Para comprender esto debemos saber que la transmisión de fotones a través de un material depende del coeficiente de atenuación lineal (μ), que es la probabilidad por unidad de longitud recorrida de que el fotón interactúe con el medio. Esta interacción puede ser de dos tipos: Absorción (efecto

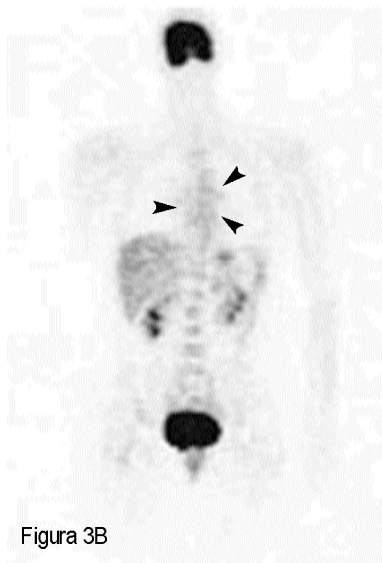


Figura 3B: Corrección de la atenuación de los fotones: Imagen de transmisión. Comparada con la figura 3A, es evidente la mayor captación mediastínica (puntas de flecha) y la hipocaptación de piel y pulmones.

fotoeléctrico) y dispersión (efecto Compton). Por debajo de energías de 50 keV, la atenuación es dominada por el efecto fotoeléctrico, mientras que entre 200 y 1000 keV es dominada por la dispersión Compton.³⁰ El μ para el efecto fotoeléctrico guarda una fuerte dependencia del número atómico del material (Z), pero para el efecto Compton es prácticamente independiente del tipo de material. Esto es importante a la hora de comparar la imagen de transmisión entre los rayos X (RX) y la PET para el hueso y otros materiales de Z alto como los metálicos o los medios de contraste. Las imágenes de RX se originan en un rango de energía entre 40 y 140 keV y, por tanto, están influenciadas por los efectos fotoeléctrico y Compton, mientras que la PET utiliza energías de 511 keV, donde la atenuación está determinada únicamente por la dispersión Compton. Así pues, materiales con Z elevado tendrán un μ similar al del resto de los tejidos a

energías como 511 keV, pero a energías bajas como las de los RX, su μ será mucho mayor que el del agua o el de otros tejidos de Z bajo. Este hecho es fundamental al corregir la atenuación con la TC, como explicaremos más adelante.³⁰

En resumen, para obtener la imagen de transmisión, cada punto de la imagen de emisión es corregido por un factor que pondera la probabilidad de que los fotones procedentes de una aniquilación en ese punto alcancen los detectores, en función de su situación y densidad del tejido a atravesar.

Para generar un mapa de atenuación, es decir, la distribución de los μ en un objeto, se adquieren los datos de la imagen de transmisión usando una fuente externa de radiación. En los aparatos de PET convencionales, la atenuación se puede corregir por fuentes como el germanio-68/galio-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$), que es un emisor de positrones a 511 keV, o como los rayos gamma ($^{137}\text{Cesio}$). En los aparatos combinados de PET/TC, la atenuación se corrige con el componente de TC.

1.1.2. CORRECCIÓN DE LA ATENUACIÓN CON LA TC: ORIGEN DE LA PET/TC

1.1.2.1. Ventajas de la corrección de la atenuación con TC:

Frente a las fuentes clásicas utilizadas para corregir la atenuación en la PET, la TC presenta una serie de ventajas, que son:

- Mayor rapidez en la adquisición de los datos de transmisión, lo que reduce la duración de la prueba en al menos un 40%.¹⁷
- No contaminación de las imágenes por los fotones γ tras la inyección del radiofármaco: Cuando se utilizan cualquiera de las otras dos fuentes, la imagen de transmisión debe ser adquirida antes de la inyección del radiofármaco para que no sea contaminada por los fotones γ . Sin embargo, puesto que el flujo de fotones de RX es mucho mayor que el de fotones γ ,³¹ a la hora de adquirir la TC predominan los primeros sobre los segundos, siendo los fotones γ prácticamente imperceptibles, y por tanto la imagen no se ve influida negativamente por ellos.
- Menor ruido estadístico, mayor contraste y mayor resolución: El mayor contraste se consigue gracias a la mayor diferencia entre los μ de los diferentes tejidos para el haz de RX, y la mayor resolución y el menor ruido estadístico gracias al mayor flujo de fotones utilizado para adquirir la TC, aunque a costa de una mayor tasa de radiación.^{30,31}
- El hardware de transmisión de la PET y la sustitución periódica de las fuentes de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga son innecesarios.
- Y probablemente lo más importante, que fue de hecho el objetivo inicial cuando se creó el prototipo combinado de la PET/TC, es la aportación de información anatómica en el proceso de reconstrucción de la imagen.^{17,19}

1.1.2.2. Desventajas y problemas prácticos con la corrección de la atenuación basada en la TC:

A pesar de las ventajas de la TC en la corrección de la atenuación de la PET, existen una serie de problemas en la práctica clínica que detallamos a continuación y que pueden ser solventados o al menos disminuidos con diferentes estrategias.

- ARTEFACTOS DEBIDOS A LA RESPIRACIÓN QUE IMPIDEN LA CORRELACIÓN EXACTA ENTRE

LAS IMÁGENES DE LA PET Y DE LA TC:

Pueden producir errores en la valoración de la concentración de ^{18}F FDG y localización incorrecta de lesiones en las imágenes fusionadas, sobre todo en bases pulmonares, pared torácica anterior, cúpula hepática y diafragma.^{30,32}

Aunque en la práctica diaria estos artefactos no parecen afectar a la calidad diagnóstica de las imágenes fusionadas de la PET/TC,¹⁹ hay autores que recomiendan realizar ambas pruebas con una respiración tranquila en vez de la TC con inspiración sostenida,^{17,33} que es como se obtiene normalmente una TC diagnóstica aislada.

Otros autores³⁴⁻³⁶ solicitan al paciente que respire superficial y lentamente hasta que la espiral de la TC se aproxima al mediastino y que en ese momento espire y contenga la respiración hasta que llega al borde inferior del lóbulo hepático derecho, lo que supone de 15 a 20 segundos (s) de apnea. A partir de entonces se pide al paciente que continúe respirando lentamente.

De todas formas, si persisten las dudas acerca de la localización de una lesión, conviene revisar por separado las imágenes de la TC y de la PET sin corrección de la atenuación.

- DOSIS DE RADIACIÓN Y MEDIOS DE CONTRASTE EN TC:

Cuando se realiza una TC con fines diagnósticos, la dosis de radiación definida como miliamperios/segundo (mAs) debe ser lo suficientemente alta como para asegurar una adecuada definición de las estructuras anatómicas con una buena relación señal/ruido y contraste/ruido, que permitan un diagnóstico con confianza. El contraste intravenoso (civ) yodado y el contraste oral (baritado o yodado hidrosoluble) se consideran también necesarios a la hora de realizar la estadificación tumoral con la TC, dado que mejoran la delimitación de estructuras anatómicas, aumentan la sensibilidad en la detección de lesiones patológicas y mejoran la exactitud (EX) en la caracterización de las lesiones.³⁶⁻³⁹

Por otro lado, no debemos olvidar que hay tumores que no muestran aumento de la captación de ^{18}F FDG y, por tanto, no pueden ser detectados con una PET sino únicamente con una TC diagnóstica con parámetros y medios de contraste adecuados.⁴⁰

Como hemos referido, en los tejidos con Z alto como el hueso y los tejidos que tienen medio de contraste, hay una atenuación significativa de los RX a 40-140 keV. A 511 keV domina la dispersión Compton, que es independiente del Z de los tejidos y,

por tanto, el μ del yodo y del bario es esencialmente el mismo que el de agua y el del resto de tejidos, produciéndose sólo una pequeña atenuación de los fotones en PET. Por eso, teóricamente, la atenuación de la PET basada en la TC podría sobreestimarse en el hueso cortical,⁴¹ en implantes metálicos^{42,43} y en presencia de contrastes,^{36,38,44} dando lugar a una corrección inexacta con potenciales artefactos focales en las imágenes de PET corregidas. En el caso de utilización de contrastes, estos artefactos se manifestarían como una alta concentración de ¹⁸F DG en el interior de los vasos o en el tubo digestivo, así como en órganos con elevada concentración de contraste (vías excretoras, corteza renal, etc.^{36,44}).

No obstante, desde el punto de vista práctico, numerosos autores^{36,38,40,44-47} demuestran la escasa significación de estos artefactos en la práctica habitual, dado que con una experiencia mínima del radiólogo son fácilmente identificables y tienen poca repercusión en la valoración de las imágenes de PET corregidas. Además, en caso de dudas diagnósticas, se pueden valorar por separado las imágenes de la TC y de la PET corregidas, o incluso recurrir a las imágenes de PET sin corrección de la atenuación.⁴⁸⁻⁵⁰ Por tanto, estos autores inician el estudio con una TC con civ y posteriormente adquieren las imágenes de PET.^{18,22,38}

Una segunda manera de obviar estos artefactos sería realizar 2 TC, una simplemente con la finalidad de corregir la atenuación, por tanto con una dosis baja de radiación (bajos mAs) y sin civ y otra con finalidad diagnóstica, con dosis alta y civ.^{40,51,52} Esta opción tiene el inconveniente de aumentar la dosis de radiación,⁵³ algo no deseable en pacientes oncológicos crónicos, por los posibles efectos nocivos sobre la salud a largo plazo.^{54,55}

Incluso más recientemente, algunos autores abogan únicamente por la realización de una única TC con la finalidad de corregir la atenuación, considerando innecesaria la TC diagnóstica, lo que no sólo reduce la radiación sino también el coste de la exploración y los posibles efectos adversos del civ. Hany y colaboradores (cols.)³³ publican el primer artículo con un equipo de PET/TC Discovery LS para estadificar a 53 pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de patología oncológica maligna, utilizando las imágenes de PET/TC sin contraste y con diferentes miliamperios (mA), concretamente 10, 40, 80 y 120 mA. Observan que la PET/TC con 80 mA reduce el número de lesiones indeterminadas con respecto a la PET/TC con 10 y 40 mA, localizando mayor número de lesiones de forma correcta y disminuyendo el número de falsos negativos (FN), mientras que el protocolo con 120 mA no mejora la clasifica-

ción de las lesiones con respecto al de 80 mA. Por tanto, consideran adecuada y suficiente la realización de una PET/TC con TC de 80 mA para corregir la atenuación. Sin embargo, otros autores^{53,56} consideran que utilizar un miliamperaje bajo disminuye la calidad de la TC, produciendo un mayor ruido y un menor contraste de la imagen, con posibles limitaciones diagnósticas.

Como cuarta y última tendencia, algunos autores van más allá y modifican sus protocolos en función de la indicación clínica,⁴⁰ realizando una TC con parámetros diagnósticos para la estadificación y la reestadificación, mientras que para el seguimiento posterior y para algunos casos de planificación de radioterapia (RT) realizan una TC sin contraste con dosis de radiación baja.

- ARTEFACTOS POR DIFERENTE CAMPO DE VISIÓN ENTRE LA TC Y LA PET:

La TC se realiza habitualmente con los brazos hacia arriba, para evitar artefactos de borde o endurecimiento del haz, siendo su campo de visión transversal o FOV (*field of view*) de 45-50 centímetros (cm). Este FOV es menor que para la PET convencional (55-60 cm), dado que ésta, debido a su larga duración, se realiza con los brazos hacia abajo para evitar el cansancio del paciente.

Si se adquieren las imágenes de PET/TC con los brazos hacia abajo, pueden aparecer artefactos de endurecimiento del haz en la imagen de la TC, que se evidencian como distorsión que se propagará a las imágenes de PET corregidas (Figuras 4A, B, C y D).

Otro efecto de dejar los brazos dentro del FOV son los denominados *truncation artifacts* en el borde de la imagen. Estos artefactos dan lugar a una corrección inexacta de

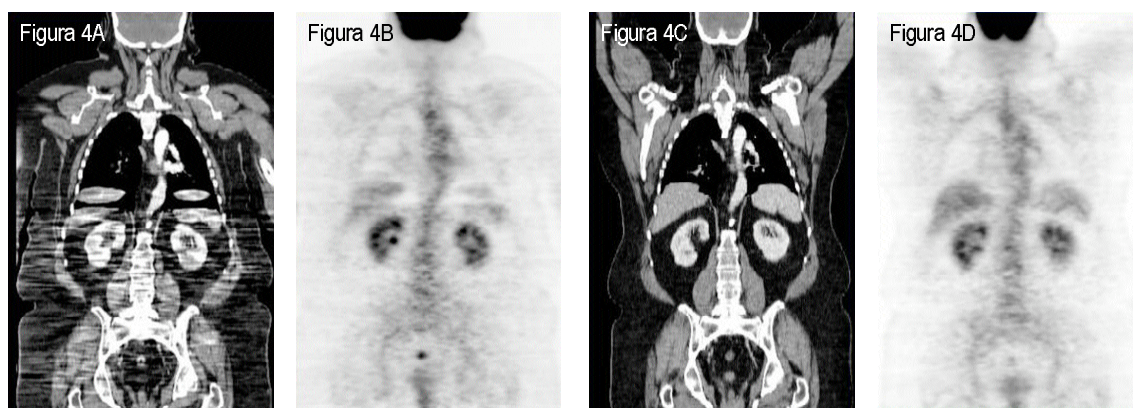


Figura 4: Efecto de la posición de los brazos en las imágenes de TC y PET: Artefactos por endurecimiento del haz. **A:** TC coronal con brazos abajo. **B:** PET coronal con brazos abajo. **C:** TC coronal con brazos arriba. **D:** PET coronal con brazos arriba.

la atenuación con la TC, aunque en la práctica son minimizados con los algoritmos de reconstrucción de la imagen.^{17,30,57}

No obstante, en la actualidad, dada la menor duración de la PET/TC, puede realizarse la prueba con los brazos hacia arriba si el estado del paciente lo permite.

1.1.3. PET/TC: TÉCNICA COMBINADA

Después de haber expuesto las bases físicas de la PET y la posibilidad de corregir la atenuación con la TC, podemos entender por qué surgió la idea de combinar ambas técnicas en una sola.

La principal ventaja de realizar una exploración combinada de PET/TC es la de aunar en una única prueba información anatómica y metabólica. Esto puede hacerse de dos maneras: Por un lado, pueden fusionarse retrospectivamente imágenes de PET y de TC adquiridas en diferentes equipos y en momentos diferentes. Esta modalidad es la fusión por software. Aunque algunos estudios afirman que es más precisa que la TC como técnica única, especialmente en la estadificación del carcinoma pulmonar de célula grande y en la detección de metástasis ganglionares,^{58,59} tiene el inconveniente de producir inexactitudes en la localización, siendo incluso a veces imposible de realizar debido a diferencias en la posición del paciente en los distintos equipos y a los movimientos voluntarios e involuntarios (visceral) al ser realizadas las pruebas en momentos diferentes, e incluso debido a la variación en el tamaño y en las características de las lesiones si el intervalo de tiempo entre ambas pruebas es relativamente prolongado. Esto hace que, en la mayoría de los casos, su uso haya quedado relegado al estudio del cerebro.^{18,60}

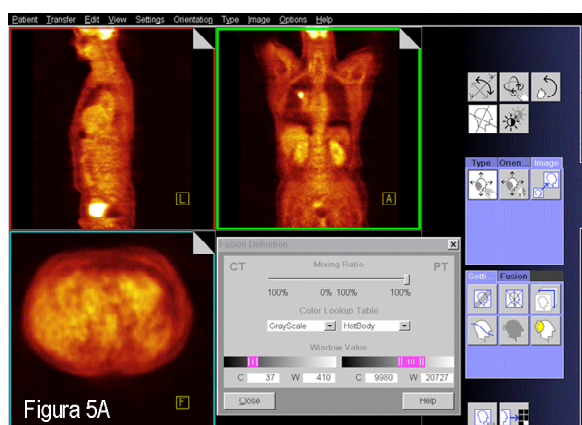


Figura 5A: Pantalla de la estación de trabajo de la PET/TC. Imágenes de PET.

Por ello surgió en abril de 1998 un prototipo de escáner de PET/TC que combinaba en una sola carcasa o *gantry* ambas tecnologías, adquiriendo en una sola sesión y exactamente alineadas las imágenes anatómicas y funcionales, que eran fusionadas inmediatamente, lo que se denomina fusión por hardware (Figuras 5A, B y C). Otra ventaja adicional de la fusión por hardware es la corrección de la atenuación de la PET

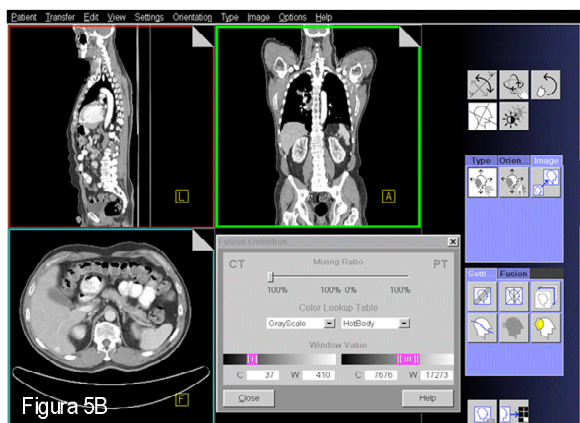


Figura 5B: Pantalla de la estación de trabajo de la PET/TC. Imágenes de TC.

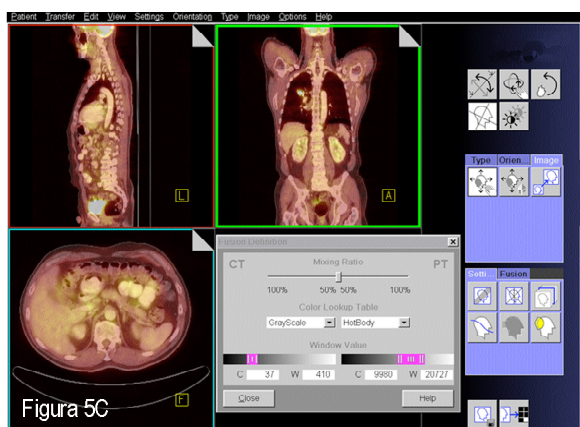


Figura 5C: Pantalla de la estación de trabajo de la PET/TC. Imágenes de PET/TC (fusión por hardware).

con los datos de la TC lo que, como se ha mencionado, resulta en una reducción considerable de la duración de la prueba. El prototipo fue implantado en Pittsburgh hasta agosto de 2001, cuando fue sustituido por la primera PET/TC comercial (“Biograph”, de Siemens Medical Solutions^{18,20}).

En resumen, la PET/TC permite obtener información anatómica y funcional en una sola imagen fusionada con un menor tiempo de exploración. También aporta información adicional que mejora la exactitud del diagnóstico en oncología.⁶¹ Esto se debe a una mayor exactitud en la localización de las lesiones, lo que permite:

- Mayor certeza en la identificación y caracterización de las mismas.
- Mejor discriminación entre tejido maligno y benigno, dado que la localización precisa del foco de ¹⁸F DG ayuda a identificar tejidos con acumulación fisiológica, evitando algunos falsos positivos (FP) de la PET, o a diferenciar, en ocasiones, procesos malignos de lesiones benignas o inflamatorias.

1.2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.2.1. LINFOMAS: IMPORTANCIA DE LOS MÉTODOS DE IMAGEN EN LA ESTADIFICACIÓN Y EN LA REESTADIFICACIÓN

El linfoma Hodgkin (LH) y los linfomas no Hodgkin (LNH) son neoplasias clonales caracterizadas por la proliferación de células que se originan en los tejidos linfoides, concretamente de los linfocitos y de sus precursores y derivados. Los LH y los LNH constituyen aproximadamente el 5-6% de todos los tumores malignos y son la quinta causa de cancer en los Estados Unidos.⁶²

Tras numerosas clasificaciones de los linfomas,⁶³ en la actualidad se clasifican, al igual que el resto de tumores de los tejidos hematopoyéticos, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶⁴ en base a la morfología celular, características inmunofenotípicas, genéticas y clínicas, intentando definir el linaje celular o célula normal de la que proceden. Aunque en la clasificación de la OMS de 2001⁶⁵ se agrupaban en tres grandes categorías que eran las de neoplasias de células B, neoplasias de células T y natural killer (NK) y LH, en la última revisión de la OMS⁶⁴ se diferencian dos grandes grupos, que son las neoplasias de células precursoras y las neoplasias de células maduras, dentro de las cuáles las linfoides se clasifican en función de la presentación clínica (diseminada, extranodal, indolente, agresiva) y en la medida de lo posible del estadio de diferenciación celular en la que la transformación maligna ha ocurrido. Según esto, dentro del LH se distinguen dos grandes subtipos: LH clásico (LHc), que constituye el 95% de los LH, y LH de predominio linfocítico (LHPL). Dentro de los LNH hay múltiples subtipos, siendo los más frecuentes el linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) (33%) y el linfoma folicular (LF) (22%).⁶⁶ Además se incorporan nuevas entidades, como las entidades provisionales, las denominadas *borderline categories* o las neoplasias linfoides asociadas a eosinofilia (Tabla 1).

TABLA 1. Resumen de la clasificación de la OMS⁶⁴ de los tumores de los tejidos linfoides.

1- NEOPLASIAS MIELOIDES Y LINFOIDES CON EOSINOFILIA Y ANORMALIDADES DE PDGFRA, PDGFRB O FGFR1.
2- LEUCEMIAS AGUDAS DE LINAJE AMBIGUO Incluye, entre otras, la <i>leucemia/linfoma linfoblástico de células NK</i> como entidad provisional
3- NEOPLASIAS LINFOIDES DE CÉLULAS PRECURSORAS - Leucemia/linfoma B linfoblástico y variantes - Leucemia/linfoma linfoblástico T
4- LINFOMA HODGKIN - LH con predominio linfocítico (LHPL) - LH clásico (LHc): Esclerosis nodular (EN) Rico en linfocitos (RL) Celularidad mixta (CM) Depleción linfocítica (DL)

5- NEOPLASIAS DE CELULAS B MADURAS	
Leucemia linfocítica crónica/ linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP)	Linfoma cutáneo primario del centro folicular
Leucemia prolinfocítica B	Linfoma de células del manto
Linfoma de la zona marginal (LZM) esplénico	LDCGB y variantes
Tricoleucemia o leucemia de células peludas	Granulomatosis linfomatoide
<i>Linfoma/leucemia esplénica de células B y variantes</i>	Linfoma B de célula grande mediastínico primario (tímico)
Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma B de célula grande intravascular
Macroglobulinemia de Waldenström	Linfoma B ALK-positivo
Enfermedades de cadenas pesadas	Linfoma plasmoblástico
Mieloma de células plasmáticas	Linfoma de célula grande B sobre enfermedad multicéntrica asociada a HHV8
Plasmocitoma óseo solitario y plasmocitoma extraóseo	Linfoma primario de cavidades
LZM extranodal asociado a mucosas (MALT)	Linfoma de Burkitt
LZM nodal y su variante pediátrica	Linfoma de células B inclasificable
LF y su variante LF pediátrico	
6- NEOPLASIAS DE CÉLULAS T MADURAS Y NEOPLASIAS DE CÉLULAS NK	
Leucemia prolinfocítica T	Linfoma T tipo paniculitis subcutánea
Leucemia linfocítica T de célula grande granular	Micosis fungoides
<i>Alteración linfoproliferativa crónica de células NK</i>	Síndrome de Sézary
Leucemia NK agresiva	Linfoma cutáneo primario de células T CD30 positivo: - Papulosis linfomatoide - Linfoma cutáneo primario anaplásico de célula grande
Enfermedad linfoproliferativa sistémica de células T de la infancia con virus Epstein Barr positivo	Otras variantes de linfoma cutáneo primario de células T
Linfoma tipo hydroa vacciniforme	Linfoma T periférico
Leucemia/linfoma T del adulto	Linfoma T angioinmunoblástico
Linfoma NK/T extranodal, tipo nasal	Linfoma anaplásico de célula grande, ALK positivo o <i>negativo</i>
Linfoma T asociado a enteropatía	Linfoma T hepatoesplénico

7- ALTERACIONES LINFOPROLIFERATIVAS ASOCIADAS A TRASPLANTE	
Lesiones precoces - Hiperplasia plasmocítica - Tipo mononucleosis infecciosa	Polimórfico
	Monomórfico (de tipo B y T/NK)
	Tipo LH clásico

Adaptado de Sverdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: LARC; 2008.

En cursiva entidades provisionales. ALK, anaplastic lymphoma kinase; PDGFRA, platelet-derived growth factor receptor alpha; PDGFRB, platelet-derived growth factor receptor beta; FGFR1, fibroblast growth factor receptor 1; HHV8, human herpes virus 8.

1.2.1.1. Estadificación y reestadificación de los linfomas: Papel de la TC

Una vez que se establece el diagnóstico de linfoma mediante una biopsia, la correcta valoración de la extensión de la enfermedad (estadificación) es determinante no sólo para la elección del tratamiento sino también como factor pronóstico en sí.⁶³ Este estudio de extensión se basa en hallazgos clínicos (anamnesis y exploración física), datos analíticos, técnicas de imagen no invasivas y estudio anatomopatológico de la médula ósea (MO). La sensibilidad de la biopsia de la MO (BMO) es limitada porque la afectación es frecuentemente heterogénea.⁶⁷ De hecho, la biopsia de cresta ilíaca bilateral aumenta la detección de infiltración en un 10-20% con respecto a la biopsia unilateral.^{5,68}

En caso de afectación extranodal, niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) o masa de gran tamaño (*bulky*), se recomienda también la realización de una punción lumbar para descartar infiltración meníngea, lo que ocurre en el 5% de los linfomas agresivos al diagnóstico.⁶⁹

La TC es actualmente la técnica de imagen no invasiva más utilizada en la estadificación y en el seguimiento de pacientes con linfoma.⁷⁰ Gracias a la creación de las TC multidetectores en 1998, pueden detectarse adenopatías menores de 3 mm y lesiones extranodales de pocos mm,^{71,72} con una S y una especificidad (E) relativamente altas en la estadificación.^{27,73} Sin embargo, como ya hemos referido, puede existir infiltración ganglionar neoplásica sin un aumento significativo del tamaño y, por el contrario, puede haber adenopatías aumentadas de tamaño por cambios inflamatorios benignos.^{6,25,74} Además, no siempre hay correlación entre el tamaño o los cambios anatómicos del hígado, del bazo y de otras regiones extranodales, y la infiltración linfomatosa.^{5,16,74,75}

Habitualmente, a la hora de estadificar un linfoma, se realiza una TC con dosis de radiación diagnóstica y civil de cuello, tórax, abdomen y pelvis, reservando exploraciones más específicas como la TC cerebral, la resonancia magnética (RM) o la endoscopia gastrointestinal en caso de indicios de infiltración no detectada claramente por los otros medios.

La estadificación de los pacientes con linfoma se concreta en el Sistema Ann Arbor (AA) de clasificación por estadios,⁷⁶ añadiendo la modificación de Cotswold el subíndice X para denominar la afectación *bulky*.⁷⁷ (Tabla 2)

TABLA 2. Sistema de estadificación de Ann Arbor con modificación de Cotswold.

^{76,77}

I	Una única región nodal afecta (I) o una única localización extranodal (IE).
II	Dos o más regiones nodales afectas en el mismo lado del diafragma (II) o infiltración localizada de un órgano extranodal con una o más regiones nodales afectas en el mismo lado del diafragma (IIE).
III	Localizaciones nodales afectas a ambos lados del diafragma (III), que pueden incluir el bazo (IIIS) y/o afectación local extranodal (IIIE, IIIES).
IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extranodales (hígado, pulmón, MO...) con o sin afectación nodal asociada.
A	No síntomas B.
B	Presencia de al menos uno de los síntomas siguientes: Pérdida de peso >10% de forma inexplicada en los últimos 6 meses previos al diagnóstico, sudoración nocturna recurrente, temperatura >38°C inexplicada.
X	Tumoración <i>bulky</i> , que se define como la presencia de masa única o tejido tumoral de más de 10 cm de diámetro máximo o masa mediastínica mayor de un tercio de la anchura torácica.

La extensión del LH es bastante predecible, dado que afecta inicialmente a los ganglios, generalmente de cadenas contiguas, posteriormente al bazo y al hígado y finalmente a la MO y a otras regiones extranodales.⁶³ Sin embargo, la extensión del LNH es menos predecible y frecuentemente se presenta como enfermedad diseminada al diagnóstico.

Además del estadio AA avanzado, que es en sí mismo un factor de mal pronóstico, existen otros parámetros biológicos y clínicos que se agrupan en el índice pronóstico internacional (IPI) y que determinan la agresividad clínica de la enfermedad y reflejan el potencial invasor del tumor, la respuesta del paciente al tumor y su capacidad para tolerar el tratamiento.⁷⁸ Es

decir, la evolución clínica, el pronóstico y el tratamiento a elegir dependerán fundamentalmente del IPI y del subtipo histológico. No obstante, cabe destacar que el IPI permite clasificar en distintos grupos pronóstico, pero está basado en factores pronóstico pretratamiento, omitiendo la respuesta a la terapia realizada, que es un determinante crucial en la evolución clínica.⁷⁹

En los pacientes con LH en estadios localizados (I y II no *bulky*) el tratamiento quimioterápico limitado y la consolidación con RT únicamente del campo afectado es actualmente el tratamiento de elección.⁷³ Aquéllos con estadios I y II X y con estadios III y IV se beneficiarán de un curso completo de poliquimioterapia (6-8 ciclos), seguido de RT dirigida al lugar donde asentaba inicialmente la masa *bulky*.⁷³ Por tanto, es imprescindible estadificar adecuadamente a cada paciente para decidir el tratamiento, así como determinar con exactitud el volumen de lesión a radiar y demostrar la existencia de tumor en ganglios de tamaño normal para planificar el campo de RT.

En los pacientes con LNH es indispensable identificar mediante técnicas no invasivas el subgrupo de pacientes (10-20%) que se presentan en estadios localizados y con posibilidades curativas, cuyo tratamiento de elección es la combinación de RT y quimioterapia (QT) limitada. Por otra parte, en pacientes con LNH en estadios avanzados al diagnóstico, la poliquimioterapia es el tratamiento de elección, si bien en linfomas de curso clínico indolente las opciones terapéuticas son variadas, desde la observación sin tratamiento para pacientes sin síntomas mayores ni disfunción de órganos, hasta la RT de cuerpo entero con trasplante de MO, dado que la mayoría de los pacientes no se curan definitivamente con las terapias actuales, sino que tienen múltiples recaídas.^{66,73}

Como hemos referido, es imprescindible una correcta evaluación de la **respuesta al tratamiento** inicial, ya que la remisión completa con la primera línea de tratamiento se asocia con una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE) que la remisión parcial.^{16,80,81} La identificación de pacientes que no han sido curados por su tratamiento inicial hace posible que reciban precozmente tratamientos adicionales, con la consiguiente mayor probabilidad de curación. Por otro lado, dado que en la práctica clínica se tiende a tratar con RT local una masa residual con posible viabilidad tumoral, algunos pacientes se ahorrarían los efectos nocivos de esta RT si se demostrase que no existen células tumorales en su seno. Sin embargo, tras la finalización de QT convencional y/o RT, puede haber incertidumbre en si se ha conseguido una respuesta completa o no basándonos en estudios de imagen convencionales (TC, RM¹⁶). De hecho, el término “respuesta completa no confirmada” fue utilizado en los criterios del grupo internacional de trabajo para valoración de la respuesta de linfomas al

tratamiento (*The International Working Group response criteria*) de 1999 en referencia a pacientes con una pequeña masa remanente o adenopatías de menor tamaño tras el tratamiento presentes en el mismo lugar donde en el estudio inicial había claramente criterios de afectación tumoral en las imágenes de TC o RM, pero sin llegar a cumplir los criterios anatómicos de respuesta completa (RC).^{5,77,82} Este término surgió como consecuencia de que la TC frecuentemente no pueda distinguir entre tumor viable y masa residual fibrosa o necrótica, mostrando en varios estudios una baja E en determinar la respuesta a tratamiento.^{3,11,27,83,84}

Otra técnica de imagen funcional como es la gammagrafía con galio-67 (⁶⁷Ga) ha demostrado ser superior a la TC en monitorizar la respuesta al tratamiento,^{16,27} aunque no se ha adoptado universalmente debido a su baja resolución espacial, su reducida S y E en la detección de linfomas indolentes y en la detección de enfermedad abdominal, así como su alta radiactividad.

1.2.1.2. Papel de la PET en el manejo de los pacientes con linfoma

Tras la presentación de las limitaciones de la técnica de imagen anatómica TC, es lógico pensar que la PET, como técnica de imagen metabólica que es, pueda jugar un papel importante en la estadificación inicial así como en la reestadificación.

ESTADIFICACIÓN CON PET

La imagen de los linfomas con la PET fue descrita por primera vez en 1987 por Paul,⁸⁵ quien demostró su mayor sensibilidad comparada con el ⁶⁷Ga en un pequeño número de pacientes. Los primeros artículos que analizaron su utilidad en la estadificación de los linfomas surgieron en los años 90.⁸⁶⁻⁸⁸

Numerosos estudios han afirmado que la PET aumenta la exactitud en la estadificación frente a la TC como técnica aislada.^{11,27,86,89-93} Sin embargo, puesto que ha demostrado tener una tasa de falsos negativos considerable¹⁶ y que el porcentaje de pacientes en los que modifica el estadio y el tratamiento es bajo,²⁷ la PET sola no ha sido aún capaz de sustituir a la TC diagnóstica con contraste en la estadificación inicial; ambas técnicas son consideradas complementarias y hasta la fecha han venido siendo realizadas mayoritariamente de forma conjunta.²⁷

REESTADIFICACIÓN CON PET

En cuanto a la reestadificación, la PET puede ayudar a diferenciar entre tejido residual tumoral y tejido cicatricial no viable postratamiento, habiendo demostrado en algunos estudios

75,94-96

mayor E que la TC.

En su reciente revisión acerca de la reestadificación al final del tratamiento, Kirby y cols.¹⁶ analizan 27 estudios de los que es difícil extraer conclusiones globales dado que las poblaciones son generalmente pequeñas y heterogéneas, hay variabilidad en los tratamientos recibidos y diferente duración del seguimiento y del momento desde final del tratamiento hasta que se realiza la PET. Además, habitualmente no hay verificación histológica de los hallazgos, ni siquiera en los escasos estudios prospectivos, por lo que una S y E verdaderas no se pueden obtener. De hecho, la mayoría de estudios comparan directamente la TC con la PET y analizan las concordancias y discordancias sin comparar ambas técnicas con el patrón de referencia. A pesar de todo, los datos parecen indicar que la PET es más exacta que la TC y muestra un alto valor predictivo negativo (VPN), por lo que podría convertirse en un método estándar para verificar la remisión junto con la TC o siendo ambas sustituidas por la técnica combinada PET/TC.

Recientemente, el *International Harmonization Project for Response Criteria in Lymphoma Clinical Trials* modificó los criterios de respuesta al tratamiento para incluir los hallazgos de la PET además de los de la TC, utilizando criterios combinados anatómico-metabólicos.^{82,97-100} La razón de esto es que en un 64% de los LH y en un 30-60% de los LNH, las técnicas de imagen anatómicas (TC, RM) detectan masas residuales durante la reestadificación, de las que sólo un máximo del 20% se ha comprobado que son tumorales, mientras que la PET ha demostrado su utilidad en la caracterización de dichas masas.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ No obstante, también pueden observarse FP con la PET debidos a los cambios inflamatorios que ocurren al menos de 2 a 3 meses tras la RT o quimioradioterapia, por lo que el *Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma* recomienda no realizar la reestadificación con PET antes de al menos 3 semanas tras finalizar la QT y preferiblemente de 8 a 12 después de completar el tratamiento de RT, para minimizar la frecuencia de dichos FP.¹⁰⁵

OTRAS UTILIDADES DE LA PET EN EL MANEJO DE LOS LINFOMAS

Al margen de su papel en la estadificación y reestadificación, la PET podría tener un **valor pronóstico** gracias a su posible capacidad de predecir la respuesta precoz a tratamiento, así como un importante papel en el seguimiento y en la planificación de la RT, puntos que aún están siendo analizados por la comunidad científica.¹⁶

Otro punto de interés es el valor de la PET en la **afectación de la MO en la estadificación inicial**. En el metaanálisis de Pakos y cols.¹⁰⁶ se revisan 13 estudios que demuestran una S y una E globales de la PET del 51% y del 91% respectivamente, con mayor S por sub-

grupos en el LH y el LNH agresivo. Dada esta baja S, no se recomienda en la actualidad la sustitución de la BMO por la PET, pues se perderían muchos pacientes afectados. También hay FP por múltiples situaciones como la captación difusa medular de ^{18}F FDG secundaria a hiperplasia mieloide reactiva, situación que puede afectar a pacientes con linfoma. No obstante, la PET puede detectar infiltración focal no objetivada con la biopsia de cresta ilíaca, sirviendo de guía para una nueva biopsia y aumentando así la tasa de detección de enfermedad. Por tanto, la impresión general de la literatura es que ambas técnicas deben ser complementarias en la valoración de la infiltración de la MO.^{16,27}

LIMITACIONES DE LA PET

La PET tiene, al igual que otras técnicas diagnósticas, importantes limitaciones en el momento actual,²⁷ entre las que destacan los FP por cualquier proceso con glucólisis aumentada como inflamación, infección, enfermedad granulomatosa, grasa parda, hiperplasia del timo en pacientes con LH o hiperplasia de la MO y del bazo en pacientes tratados con factor estimulante de colonias granulocíticas o tras QT. Los FN de la PET pueden aparecer debido a la existencia de lesiones por debajo de su resolución espacial, que es normalmente de 4 a 10 mm,^{6,26} hiperglucemia o diabetes (lo que condiciona una menor captación de ^{18}F FDG por las células tumorales), oscurecimiento del tumor por captaciones fisiológicas de ^{18}F FDG y adquisición de las imágenes de PET demasiado precozmente tras la inyección. Además existe variabilidad en la captación de ^{18}F FDG de los distintos tipos de linfoma, como demuestran numerosas publicaciones.¹⁰⁷⁻¹¹⁵ De hecho, el *International Harmonization Project for Response Criteria in Lymphoma Clinical Trials*, considera como linfomas habitualmente ávidos de ^{18}F FDG al LDCGB, LH, LF y linfoma de células del manto, mientras que dentro del grupo de los de avidez variable incluye a otros LNH agresivos e indolentes.^{82,99}

En resumen, aunque en los últimos años han proliferado los estudios que evalúan la precisión de la PET en la estadificación y reestadificación de pacientes con linfoma, dada la heterogeneidad de los mismos, aún no se ha llegado a conclusiones globales que aseguren su superioridad sobre la TC y permitan establecer un consenso en la posibilidad de sustituirla como método de elección, siendo la tendencia actual a realizar ambas técnicas de forma conjunta.

1.2.2. PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN Y REESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA: REVISIÓN DE LA LITERATURA

En cuanto al valor de la PET/TC en la estadificación y reestadificación de los pacientes con linfoma, los estudios son mucho más limitados en número, como se recoge en la Tabla 3.

TABLA 3. PET/TC: Estudios hasta la fecha de estadificación y reestadificación de pacientes con linfoma.

PRIMER AUTOR, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	n	SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN	SUBTIPO HISTOLÓGICO	SISTEMA DE ANALISIS	MOMENTO DEL ANALISIS	ESTANDAR DE REFERENCIA	S %	E %	VPP %	VPN %	EX %
Steinert, 2004 ¹¹⁶	NC	60	NC	LH y LNH	Regiones	Estadificación, reestadificación y diagnóstico de recidiva	NC	En estadificación ganglionar 93, (TC 87) En extranodal 87 (TC 50)	En estadificación ganglionar 100 (TC 85) En estadificación extranodal 100 (TC 90)	NC	NC	NC
Allen-auerbach M, 2004 ⁶⁰	NC	73	AA	LH y LNH	Pacientes	Estadificación y reestadificación	Seguimiento y biopsia o seguimiento con otras técnicas de imagen	91 (PET 88)	92 (PET 82)	NC	NC	93 (PET 84)
Freudenberg, 2004 ⁷⁵	R	27	NC	LH y LNH	Regiones	Reestadificación	Seguimiento clínico y con TC 12 meses (7 lesiones comprobación histológica)	96	99	96	99	99
			AA		Pacientes			93	100	100	93	96
Schaefer, 2004 ¹¹⁷	R	60	NC	LH y LNH alto grado	Pacientes	Estadificación y reestadificación	Clínica, imagen, biopsia en ocasiones y seguimiento medio	Nodal: 94 (TC 88), extranodal 88 (TC 50), global 93 (TC 80)	Nodal 100 (TC 86), extranodal 100 (TC 90), global 100 (TC 89)	NC	NC	NC
Raanani, 2006 ¹¹⁸	R	107	AA modificado	LH y LNH	Pacientes	Estadificación	No patrón oro, sino consenso entre radiólogos	NC	NC	NC	NC	PET/TC + TC superior a TC y a PET/TC en LNH, y superior a TC en LH (p<0,05)
Rodríguez-Vigil, 2006 ¹¹⁹	P	47	AA modificado	LH y LNH	Pacientes y regiones	Estadificación	Clínica, analítica, imagen, biopsia en casos concretos y seguimiento	NC	NC	NC	NC	NC
Rodhes, 2006 ¹²⁰	R	41 (<18años)	NC	LH y LNH	Pacientes	Reestadificación	NC	95 (79 TC)	NC	53 (52 TC)	NC	NC
La Fougere, 2006 ¹²¹	R	100	AA	LH y LNH	Regiones	Estadificación y reestadificación	No biopsia, sólo seguimiento por imagen 6 meses	Estadificación: 100 (PET+TC 98) Reestadificación: 97 (PET+TC 96)	Estadificación: 100 (PET+TC 100) Reestadificación: 97 (PET+TC 96)	NC	NC	NC
Schaefer, 2007 ¹²²	R	66	NC	LH	Pacientes	Reestadificación	Biopsia si sospecha de recidiva en PET/TC o seguimiento clínico si no sospecha.	100	91	85	100	NC
Fuertes S, 2007 ¹²³	P	40	NC	LDCGB	Pacientes	Estadificación	Evolución (tiempo no especificado)	95 (TC 72,5)	NC	NC	NC	NC
La Fougere C, 2008 ¹²⁴	R	45	AA	LH y LNH	Regiones y Pacientes	Reestadificación	Seguimiento 6 meses, biopsia en algunos	Análisis basado respectivamente en TC y en PET: PET/TC DB: 83-94, PET/TC DA: 92-96	PET/TC DB: 99-99, PET/TC DA: 99-99	PET/T C DB: 97-97, PET/T C DA: 99-99	PET/T C DB: 94-98, PET/T C DA: 98-99	NC

Morimoto T, 2008 125	R	66	Estadio nodal (no AA)	LH y LNH	Pacientes y lesiones	Estadificación	Seguimiento (tiempo no especificado) con clínica, ana- lítica y TC diag- nóstico. No biopsia	NC	NC	NC	NC	PET/TC con civ más exacto en estadifica- ción del 17% de pacientes y en cadenas ilíacas
Just PA, 2008 126	R	13	NC	L. de Burkitt en pacientes con SIDA	Pacientes	Mezcla estadifi- cación, mitad y fin de tratamien- to y sospecha de recidiva	Seguimiento clínico y por imagen	NC	NC	NC	NC	NC
Elstrom, 2008 127	R	73	NC	LH y LNH	Pacientes	Estadificación y reestadificación	No patrón oro. A posteriori con- firmación con historia clínica, seguimiento y algunos con biopsia	NC	NC	NC	NC	NC
Jacene, 2009 128	R	33	NC	LNH refractarios o recaída	NC	Reestadificación	Mediana de seguimiento: 18,7 meses	NC	NC	NC	NC	NC

R, retrospectivo; P, prospectivo; NC, no consta; n, número de pacientes; VPP, valor predictivo positivo.

Como puede observarse en dicha tabla, todos excepto dos^{119,123} son estudios retrospectivos.

Las poblaciones son en su mayoría heterogéneas, incluyendo diferentes subtipos de linfoma y mezcla de pacientes sometidos a estudio para estadificación inicial y reestadificación, con pocos estudios que valoren independientemente ambos momentos evolutivos.

Además, los patrones de referencia utilizados no están estandarizados y en la mayoría de los estudios se basan únicamente en el seguimiento durante períodos de tiempo variables e incluso en ocasiones no especificados y con escasos datos histológicos obtenidos por biopsia. Tampoco hay homogeneidad en cuanto al sistema de clasificación por estadios utilizado, si bien en la mayoría suele usarse el de Ann Arbor. Los parámetros técnicos de la PET/TC también difieren enormemente entre los diferentes artículos.

En cuanto a la metodología empleada, es también de lo más diverso, por lo que extraer conclusiones globales es extremadamente difícil: Algunos estudios comparan la PET/TC con la PET o con la TC diagnóstica, pudiendo haber sido ambos realizados en diferentes centros y con un período más o menos largo de tiempo entre ellos. Otros comparan la PET/TC con su patrón de referencia. Algunos calculan las S y E basadas en el análisis de pacientes, de regiones y otros incluso diferenciando entre regiones nodales y extranodales. Otros valoran el VPP y el VPN, fundamentalmente en casos de reestadificación.

En general, los estudios analizados orientan a mayores S y E de la PET/TC sobre el resto de técnicas empleadas en la estadificación y reestadificación, si bien son datos preliminares, que deben aún ser verificados, tal y como afirman en la mayoría de sus discusiones y conclusiones los propios autores.

Sólo dos estudios^{119,124} comparan directamente la PET/TC de dosis baja (PET/TC DB) y alta (PET/TC DA), sin demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas, aunque orientan a que la PET/TC DA proporciona al radiólogo una mayor confianza diagnóstica, permite identificar hallazgos incidentales potencialmente relevantes desde el punto de vista clínico y podría ser superior al resto de técnicas para la estadificación y valoración extranodal del linfoma.

En conclusión, los estudios son en su mayoría retrospectivos, con diseño y metodología muy diferentes entre sí, por lo que es difícil extraer conclusiones globales, siendo necesarios estudios prospectivos con método y parámetros técnicos estandarizados que permitan la comparación exacta entre las distintas técnicas de imagen, éstas con el patrón de referencia y en los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad.

1.3. JUSTIFICACIÓN

Como hemos referido, dada la reciente introducción de la PET/TC en la práctica clínica, aún no se dispone de suficientes estudios prospectivos que demuestren su superioridad con respecto a la TC y a la PET en la estadificación y reestadificación de los pacientes con linfoma. Tampoco se ha llegado a un consenso acerca de cuáles son los parámetros técnicos óptimos a utilizar, si se debe incluir una TC con dosis de radiación diagnóstica y con contraste intravenoso o bien una de dosis baja sin contraste, y en si los protocolos deben variar dependiendo del momento evolutivo de la enfermedad.^{40,129,130}

Consideramos necesario validar la técnica antes de su implantación rutinaria en el manejo de los pacientes, así como identificar los parámetros técnicos apropiados que deben ser aplicados.

2. HIPÓTESIS

La técnica combinada PET/TC detecta mayor extensión de la afectación ganglionar y extraganglionar que la PET y la TC por separado y es más precisa en la estadificación inicial y reestadificación al final del tratamiento de pacientes con LH y LNH, siendo capaz, con unos parámetros técnicos adecuados a cada fase evolutiva de la enfermedad, de ser utilizada como método de imagen de elección tanto en la estadificación como en la reestadificación.

3. OBJETIVOS

1. Analizar prospectivamente la precisión diagnóstica de la técnica combinada PET/TC frente al patrón oro en la estadificación inicial y en la reestadificación al final del tratamiento de los pacientes con linfoma.
2. Comparar la precisión diagnóstica de la TC, la PET y la PET/TC en la estadificación y reestadificación de los pacientes con linfoma y analizar la concordancia de la PET/TC con esas dos técnicas.
3. Comparar, dentro del estudio de PET/TC, la PET/TC DB sin civ con la PET/TC DA con civ para detectar el protocolo técnico más adecuado para utilizar en la práctica diaria.
4. Analizar la variabilidad interobservador en la lectura de la TC, de la PET y de ambas modalidades de PET/TC.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizaron dos estudios transversales de una cohorte de pacientes, que consistieron en:

- Inicialmente se llevó a cabo el reclutamiento de pacientes diagnosticados de linfoma desde mayo de 2004 hasta marzo de 2007. Estos pacientes se sometieron a una prueba de PET/TC para establecer el estadio de la enfermedad y realizar el análisis de las lesiones.
- Durante el seguimiento de los pacientes, hasta junio de 2009, se llevó a cabo el estudio de reestadificación de la cohorte.

La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 30,05 meses (rango: 0-59 meses).

4.2. SUJETOS SELECCIONADOS PARA EL ESTUDIO

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1- Enfermos diagnosticados mediante estudio histológico de neoplasias linfoides (LH y LNH) atendidos en el Hospital La Paz de Madrid y correspondientes al área V de la Comunidad Autónoma de Madrid, no tratados previamente de linfoma.
- 2- Firma del consentimiento informado de acuerdo con la normativa del comité ético del hospital (Anexos 1 y 2).
- 3- Mayores de 18 años.

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Para evitar radiación adicional innecesaria, se excluyeron los pacientes que habían sido sometidos previamente a una TC diagnóstica para la estadificación inicial. El resto de los criterios de exclusión fueron:

- 1- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 30 mililitros/minuto (ml/min).
- 2- Enfermedad granulomatosa o inflamatoria (tuberculosis, sarcoidosis...) conocida.
- 3- Otra enfermedad oncológica conocida en el momento del estudio o anteriormente.
- 4- Esperanza de vida inferior a 3 meses o mala situación clínica general (*performance status*

mayor de 3, según la escala “Zubrod”).⁷⁸

5- Alergia conocida a contrastes yodados.

6- Test de embarazo positivo.

7- Sospecha o confirmación de abuso de tóxicos.

4.2.3. CRITERIOS DE SALIDA:

- Retirada del consentimiento informado en cualquier momento del estudio.

Por consiguiente, 108 pacientes diagnosticados de linfoma en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Paz de Madrid fueron incluidos de forma consecutiva en este estudio prospectivo durante casi 3 años. El análisis de la biopsia diagnóstica fue realizado por el Servicio de Anatomía Patológica de este mismo hospital, clasificando los distintos subtipos de linfoma en base a la clasificación de la OMS.⁶⁵

Antes de la elección del tratamiento, a todos los pacientes se les realizó un estudio de extensión convencional que incluyó la historia clínica, el examen físico, una analítica completa (hemograma, bioquímica básica, perfil hepático y renal, LDH, $\beta 2$ microglobulina, serologías virales), una radiografía de tórax, la biopsia de un ganglio patológico o del órgano afectado, la biopsia de la cresta ilíaca y una PET/TC. A cada paciente se le asignó un estadio clínico de acuerdo al sistema AA de estadificación. Posteriormente, a 91 de los 108 pacientes se les realizó una reevaluación a mitad de tratamiento y a 85 de ellos al final del mismo (entre 30 y 60 días después del último ciclo de QT y 3 meses tras la radioterapia).

4.3. PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LA PET/TC

El estudio de PET/TC fue realizado en todos los casos con el mismo equipo Discovery LS; General Electrics (GE) Medical Systems, Waukesha, WI, USA que consta de un componente de PET (Advance Nxi, GE, Medical Systems), con 18 anillos de detectores de bigermanato de bismuto (BGO), y un componente de TC helicoidal con 4 filas de detectores (Light-Speed Plus; GE Medical Systems) (Figura 6). Ambos están mecánicamente alineados en un único *gantry* y una única mesa, aunque ambas técnicas pueden ser utilizadas independientemente. Las imágenes de la PET pueden adquirirse tanto en modo bidimensional (2D) como tridimensional (3D) y la corrección de la atenuación se puede realizar por fuentes de ⁶⁸Ge si



Figura 6
Figura 6: Equipo de PET/TC Discovery LS de General Electric del Hospital Universitario La Paz.

se obtiene únicamente un estudio de PET o con los datos de la TC, que es como se hizo en nuestro trabajo al llevar a cabo la técnica PET/TC combinada.

Todos los pacientes realizaron un ayuno de al menos 4 horas para permitir una adecuada captación de ^{18}F FDG por parte del tumor y minimizar la captación miocárdica.²² El nivel de glucemia fue analizado para asegurar la inexistencia de hiperglucemia,

incluyendo únicamente pacientes con menos de 150 miligramos/decilitro (mg/dl) en sangre periférica. Se administró a cada paciente una inyección intravenosa de la dosis estándar de 370 MBq del radiofármaco ^{18}F FDG. Tras esto, se suministraron 1500 ml de contraste oral utilizado habitualmente para estudios de TC, que los pacientes fueron bebiendo durante la espera (*Gastrographin* 3%). Los pacientes permanecieron sentados tranquilos en una habitación tras la inyección del radiofármaco, evitando realizar ejercicio y hablar para minimizar las captaciones fisiológicas por la musculatura faríngea, laríngea, esquelética y ocular extrínseca.²²

La adquisición de las imágenes comenzó a los 45-60 minutos de la inyección, desde la base del cráneo hasta la raíz del muslo en decúbito supino y con los brazos levantados siempre que el paciente lo tolerase (en caso contrario, los brazos permanecieron extendidos a lo largo del cuerpo). La adquisición de las imágenes de TC y PET fue realizada en respiración tranquila.

Inicialmente, se obtuvieron las imágenes de TC de dosis baja sin *civ* con unos parámetros de 140 milivoltios (mV), 80 mA, 0,5 segundos por rotación del *gantry*, colimación de 2x5 mm, grosor de 5 mm e intervalo de reconstrucción de 3 mm. Inmediatamente después se realizó el escáner de emisión de la PET con el mismo FOV transversal y en dirección caudocraneal, para reducir el acúmulo de ^{18}F FDG en la vejiga urinaria con el tiempo y evitar enmascarar patología pélvica.²² Fueron adquiridos de 4 a 6 volúmenes contiguos, cada uno de 14,6 cm de longitud, con una superposición entre volúmenes de 4 cm, durante unos 20-30 minutos de duración de la prueba. La resolución espacial final tras la reconstrucción fue

de 4,8 a 6,2 mm. Finalmente, se realizó la TC con dosis diagnóstica tras la inyección de ¹²⁵I (Iobutrol 300 mg de yodo/ml, Xenetix 300, Guerbet) a una velocidad de 3 ml/s con un inyector automático (model XD 5500; Ulrich Medical Systems) y un retraso en la adquisición de las imágenes de 50 s, utilizando los mismos parámetros que la de dosis baja a excepción de la intensidad de corriente, que varió en función de un sistema de modulación automática de intensidad dependiendo del peso del paciente, con un máximo de 300 mA. Los datos de la TC fueron redimensionados de una matriz de 512x512 a una de 128x128 para igualarlos a los datos de la PET de tal forma que pudiera realizarse la fusión de las imágenes y pudieran obtenerse mapas de transmisión basados en los datos de la TC. A los pocos minutos de la conclusión de la prueba, las imágenes de la PET fueron corregidas por atenuación con los datos de la TC y reconstruidas, al igual que las de la TC y las fusionadas de la PET/TC. Tras la reconstrucción, las imágenes fueron transferidas a una estación de trabajo (eNTEGRA or Xeleris, GE Medical Systems) y archivadas en sistema DICOM.

4.4. SISTEMÁTICA DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Cada modalidad de PET/TC fue evaluada en consenso por un equipo de médico nuclear y radiólogo, diferente para cada una de las modalidades. Las imágenes de la TC y de la PET fueron interpretadas por separado por otro radiólogo y otro médico nuclear independientes respectivamente. Todos los lectores tenían conocimiento del diagnóstico de linfoma pero no de los resultados del resto de métodos de estadificación ni de más información clínica.

Posteriormente se seleccionó una muestra aleatoria de estudios de cara al análisis de la variabilidad interobservador. En esta muestra, otro radiólogo y otro médico nuclear independientes analizaron las imágenes de la mitad de los estudios de TC y de PET respectivamente y otro radiólogo con 6 años de experiencia en PET/TC interpretó en el último trimestre de 2008 las imágenes de la PET/TC DA y de la PET/TC DB. Para evitar el sesgo en la lectura de ambas técnicas PET/TC se seleccionaron diferentes estudios de DB y DA.

La detección de lesión con cada modalidad fue diferenciada en ganglionar y extranodal. Para el análisis, las cadenas ganglionares se agruparon en tres grandes regiones anatómicas: cervical, torácica (incluyendo axila) y abdomino-pélvica (incluyendo ingle-raíz de muslo). La afectación extranodal se valoró conforme a la afectación de órganos-sistemas incluyendo pulmón, bazo, hígado, tracto gastrointestinal, tracto genitourinario, hueso, MO y otros. Los hallazgos obtenidos se gradaron como negativos, indeterminados o positivos para afectación linfomatosa.

4.4.1. ANÁLISIS DE LA TC:

Se consideraron positivos aquellos ganglios mayores de 10 mm de eje menor a excepción de los de la ingle (mayores de 15 mm).⁶ La afectación extranodal fue valorada de acuerdo a los criterios estándar de TC incluyendo organomegalia, patrones anormales de realce con contraste de órganos sólidos, nódulos y masas de tejido blando y cambios óseos (osteolíticos, esclerosos o mixtos).

Los criterios de respuesta al tratamiento con la TC utilizados en los estudios de reestadificación⁵ están recogidos en la Tabla 4.

TABLA 4. Criterios de respuesta de los linfomas con TC.

- RESPUESTA COMPLETA (RC)
 - Desaparición completa de toda evidencia radiológica de enfermedad (nódulos, aumento de tamaño de órganos considerados linfomatosos, etc.)
 - Disminución de ganglios (gl) y masas a <1,5 cm de diámetro transversal mayor para los que eran > 1,5 cm antes del tratamiento. Disminución de los gl de 1,1-1,5 cm de diámetro transversal mayor pretratamiento a < 1 cm tras tratamiento o reducción en más del 75% de la suma de los productos de los diámetros mayores (SPD).
 - Si había esplenomegalia, el bazo debe haber normalizado su tamaño.
- RESPUESTA COMPLETA NO CONFIRMADA
 - Si persiste una masa residual > 1,5 cm de diámetro transversal mayor, tiene que haber disminuido > 75% de la SPD pretratamiento.
- RESPUESTA PARCIAL (RP)
 - Reducción > 50% de la SPD de las masas/gl de mayor tamaño (incluyendo siempre mediastino y retroperitoneo en caso de afectación). No aumento de tamaño de bazo, hígado u otros ganglios ni nuevos sitios de enfermedad.
 - Disminución > 50% del SPD de nódulos hepáticos y esplénicos.
- ENFERMEDAD ESTABLE
 - Definida como menos que una RP pero sin progresión.
- RECAÍDA TRAS RC O RC NO CONFIRMADA
 - Aumento > 50% del tamaño de lesiones previas.
 - Aumento > 50% del tamaño de cualquier gl previamente identificado > 1 cm de diámetro corto o del SPD de más de un gl.
 - Aparición de nuevas lesiones.

- PROGRESIÓN

- Aumento > 50% del tamaño de SPD de cualquier gl anormal para los pacientes con RP o no respondedores.
- Aparición de nuevas lesiones durante o al final del tratamiento.

Adaptado de Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol. 1999;17:1244-53.

4.4.2. ANÁLISIS DE LA PET:

Cualquier foco de captación de ^{18}F FDG por encima de la actividad normal de fondo y no debido a captación fisiológica fue considerado lesión linfomatosa, tras una interpretación visual de las imágenes. En órganos con captación fisiológica de ^{18}F FDG (por ejemplo, bazo e hígado), patrones de captación focales o heterogéneos fueron considerados indicativos de linfoma.⁶ La captación difusa esplénica mayor que la del hígado fue considerada linfomatosa.

En los estudios de reestadificación los criterios de enfermedad fueron los mismos que en los de estadificación considerando, para pacientes con linfoma hipercaptante en el estudio inicial, RC en caso de desaparición de las hipercaptaciones linfomatosas, RP en caso de persistencia de hipercaptación en al menos una de las regiones previamente afectadas, enfermedad estable en caso de PET positivo en las mismas regiones, sin aparición de nuevos focos tumorales y recidiva o progresión en caso de nuevas lesiones en PET tras RC o RP/enfermedad estable.⁸²

4.4.3. ANÁLISIS DE LA PET/TC:

Para la interpretación de las imágenes de la PET/TC se siguieron los mismos criterios que para la PET y la TC por separado, considerando ganglio patológico aquél con actividad metabólica patológica de la ^{18}F FDG, independientemente del tamaño, mientras que en ausencia de actividad patológica se consideró el criterio del tamaño. No obstante, para evitar FP, los ganglios hiliares pulmonares fueron considerados linfomatosos únicamente si había también otros ganglios con captación patológica por encima del diafragma. En cuanto a las lesiones extranodales, se consideraron positivas si presentaban un aumento de la captación de la ^{18}F FDG con respecto a la actividad de fondo del órgano. De nuevo, en linfomas sin avidez por la ^{18}F FDG, se aplicaron los criterios de lesión extranodal de la TC. En caso de duda, la interpretación final se determinó por consenso entre el especialista en Medicina Nuclear y en Radiodiagnóstico.

En los estudios de reestadificación, un aumento de los focos de captación de ^{18}F FDG fue defi-

nido como progresión o recidiva, una captación similar a la objetivada en el estudio pretratamiento fue definida como enfermedad estable, una reducción de captación de ^{18}F FDG como RP y la desaparición de captación como RC. Si no existía captación patológica en el estudio inicial, los criterios de respuesta se basaron en los hallazgos de la TC.

4.5. CONFIDENCIALIDAD

La confidencialidad de los datos se mantuvo mediante la codificación de cada paciente con el número de historia clínica, el número de estudio de la PET/TC y el número de identificación (ID) dentro del estudio. Todos los casos fueron leídos en la estación de trabajo. Los hallazgos de los estudios se detallaron en las hojas correspondientes a la recogida de datos en las que además se anotaron el resto de las variables a analizar en el trabajo.

4.6. DEFINICIÓN DEL PATRÓN ORO

La confirmación histológica de todas las lesiones sospechosas de linfoma no es viable ni ética.⁸³ Por esta razón, al igual que otros autores,^{13,33,117,131,132} definimos el patrón oro como la suma de varios factores: Historia clínica, examen físico, datos de laboratorio, BMO de la cresta ilíaca, hallazgos de imagen de la TC y de otras técnicas en caso necesario (RM, gammagrafía con ^{67}Ga) así como punción lumbar, endoscopia, biopsias y cirugía en caso de indicación clínica. Asimismo, todas las discrepancias entre la PET/TC, la PET y la TC con el patrón oro fueron evaluadas durante el seguimiento (después de 2 ó 3 ciclos de QT y al final del tratamiento) para valorar una posible modificación de la lesión indicando, retrospectivamente, si dichas lesiones se debían o no a infiltración por linfoma (confirmación por el seguimiento).

4.7. CRITERIOS DE RESPUESTA

La respuesta al tratamiento de primera línea fue evaluada según los criterios de respuesta del *International Working Group* revisados⁹⁸ que combinan, entre otros, los criterios de respuesta con TC definidos previamente⁵ con los resultados de la PET.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo en el Servicio de Bioestadística del Hospital

Universitario La Paz con el programa estadístico SPSS (programa estadístico para ciencias sociales), Windows versión 9.0 (SPSS Inc).

La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y la de los datos cuantitativos mediante media \pm desviación típica, mediana, mínimo y máximo según las características de los mismos.

La concordancia entre las técnicas y la variabilidad interobservador se analizaron mediante el “índice kappa de concordancia” (k) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. El índice kappa de concordancia, propuesto originalmente por Cohen en 1960¹³³ y generalizado por Fleiss,¹³⁴ mide el grado de acuerdo entre varios métodos que clasifican al paciente según una serie de posibilidades o categorías mutuamente excluyentes. Con el fin de determinar hasta qué punto la concordancia observada es superior a la que es esperable obtener por puro azar, se define k de la siguiente manera:

$$k = (p_o - p_e) / (1 - p_e)$$

Donde p_o es la proporción de concordancia observada (en tanto por 1) y p_e es la proporción de concordancia esperada por puro azar. En caso de acuerdo perfecto la proporción de concordancia será 1. Los márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa se han establecido según la escala de Landis y Koch¹³⁵ donde una correlación baja es aquella entre 0,2-0,4, moderada o discreta entre 0,4-0,6, buena o notable entre 0,6-0,8 y muy buena por encima de 0,8.

Las discrepancias entre técnicas se analizaron mediante el test de simetría de McNemar.

El análisis de validez se realizó en base a S, E, VPP, VPN y EX, con un IC del 95%.

Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos aquellos con grado de significación estadística (p) inferior a 0,05.

4.9. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la revisión de la literatura acerca del papel de la técnica combinada PET/TC en el manejo de los linfomas, realizamos una búsqueda de artículos publicados en la base de datos de la literatura biomédica Medline hasta enero de 2009 con las siguientes palabras clave:

PET, TC, PET/TC, linfomas, LH, LNH. También se realizó una búsqueda de informes de evaluación en las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias españolas,⁶¹ a través de sus páginas web, y en agencias de evaluación de otros países mediante la base de datos de la red internacional de agencias de evaluación de tecnologías.

Seleccionamos únicamente los artículos originales que valorasen el impacto de la PET/TC en la estadificación y la reestadificación de los linfomas. Obtuvimos artículos en inglés y uno en alemán, excluyendo artículos de caso clínico y revisiones, habiendo encontrado 15 estudios que cumplieran los criterios de búsqueda establecidos (Tabla 3).

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

5.1.1. ESTADIFICACIÓN INICIAL

Ciento ocho pacientes, 64 mujeres y 44 hombres, con edades comprendidas entre 18 y 75 años (media de 50 años) fueron incluidos en el estudio. Setenta y seis pacientes fueron diagnosticados de LNH y 32 de LH. En la Tabla 5 se resumen los distintos subtipos histológicos de acuerdo con la clasificación de la OMS.⁶⁵ En los LNH, la frecuencia de los principales subtipos histológicos fue superponible a la descrita en la literatura (LDCGB 38% y LF 19%).⁶⁶ Los demás subtipos se presentaron en porcentajes por debajo del 10%. Las variantes clásicas del LH constituyeron el 97% del total de LH. En nuestra serie, LH, LDCGB y LF englobaron el 69% de los pacientes.

Desde el punto de vista clínico, el 35% de los LNH (27 pacientes) fueron linfomas de curso indolente y el 65% (49 pacientes) linfomas de curso agresivo.

TABLA 5. Clasificación histológica de los pacientes en la estadificación inicial.

PACIENTES	LNH		LH	
N	76		32	
Subtipo histológico	LDCGB	29	Clásico EN	27
	LF indolente	13	Clásico CM	2
	LF grado 3	2		
	LZM esplénico	8	Clásico RL	2
	LLCP	5	LHPL	1
	L. de células del manto	4		
	L. Burkitt	4		
	LZM nodal	2		
	L. T periférico	2		
	L. linfoplasmocítico	2		
	L. primario mediastínico	1		
	L. linfoblástico T	1		
	L. linfoblástico NK	1		
	L. angioinmunoblástico T	1		
	L. anaplásico T	1		

Según el patrón oro, el 56,5% de los pacientes presentaba un estadio IV al diagnóstico, siendo este porcentaje del 68% para el grupo de LNH (52 de 76 pacientes) (Tabla 6).

TABLA 6. Estadios según el patrón oro.

ESTADIO PATRÓN ORO		LH (n)	LNH (n)	n global	Porcentaje global (%)
	I	0	9	9	8,3
	II	16	9	25	23,1
	III	7	6	13	12
	IV	9	52	61	56,5

n, número de pacientes.

La afectación por regiones nodales y extranodal al diagnóstico está detallada en la Tabla 7. Destaca la afectación extranodal en 75 de los 108 pacientes estudiados, de entre los cuáles 35 tenían infiltración de la MO confirmada por la BMO y 11 infiltración de sangre periférica (SP), 9 de ellos asociada a la infiltración de MO y únicamente 2 de forma aislada, siendo un caso un LHcEN (ID 53) y otro un LZM esplénico (ID 60).

TABLA 7. Afectación de regiones ganglionares y extranodal al diagnóstico según el patrón oro.

Región		Frecuencia	Porcentaje (%)
Cervical	No	38	35,2
	Sí	70	64,8
Torácica	No	34	31,5
	Sí	74	68,5
Abdomino-pélvica	No	41	38
	Sí	67	62
Extranodal	No	33	30,6
	Sí	75	69,4

Doce pacientes (11,1%) tenían linfomas no captantes de ¹⁸FDG: Cuatro LZM esplénicos (2 indolentes y 2 agresivos), 3 LF (2 indolentes y 1 agresivo), 1 LLCp (indolente), 1 linfoma de

células del manto (agresivo), 1 LZM nodal (agresivo), 1 linfoma linfoplasmocítico (indolente) y 1 LHcEN. De los 11 LNH, 5 eran agresivos y 6 de curso indolente. Otro linfoma de células del manto de curso agresivo (ID 96) presentaba una captación muy tenue de ^{18}F FDG.

5.1.2. REESTADIFICACIÓN

Ochenta y cinco de los 108 pacientes iniciales fueron reevaluados al finalizar el tratamiento del mismo modo que durante el estudio de estadificación. La histología de los pacientes reestadificados está recogida en la Tabla 8, evidenciándose un 67% de pacientes con LNH y un 33% con LH.

TABLA 8. Clasificación histológica de los pacientes en la reestadificación.

PACIENTES	LNH		LH	
N	56		28	
Subtipo histológico	LDCGB	23	Clásico EN	25
	LF indolente	10	Clásico CM	2
	LF grado 3	1		
	LZM esplénico	8	LHPL	1
	L. Burkitt	3		
	L. de células del manto	2		
	LLCP	2		
	L. primario mediastínico	1		
	L. T periférico	1		
	L. linfoplasmocítico	1		
	LZM nodal	1		
	L. linfoblástico T	1		
	L. linfoblástico NK	1		
	L. angioinmunoblástico T	1		
	L. anaplásico T	1		

Veintidós pacientes fallecieron desde el inicio del reclutamiento hasta el final del período de seguimiento. Catorce pacientes fallecidos tenían más de 65 años en el momento del diagnós-

tico. Siete de ellos fallecieron antes de realizarse el estudio de reestadificación. Las causas de éxitus se detallan en la Tabla 9.

TABLA 9. Causas de éxitus.

ID	DIAGNÓSTICO	ESTADIO	CAUSA EXITUS
1	L. de Burkitt	IV	Progresión
2	LDCGB	IV	Progresión
4	LDCGB	IV	Recidiva
5	LDCGB	IV	Progresión
7	L. T periférico	IV	Progresión
8	LLCP	IV	Progresión
18	LDCGB	IV	MRT
20	LDCGB	IV	MRT
24	L. T periférico	IV	Sepsis
28	LHcEN	IV	Progresión
29	LDCGB	IV	Progresión
46	L. anaplásico T	IV	MRT
49	LHcRL	III	Sepsis
51	L. de células del manto	IV	Recidiva
55	LDCGB	III	Sepsis
64	LF	III	Suboclusión intestinal
67	LLCP	IV	Progresión
76	LF	IV	Transformación agresiva
99	LDCGB	IV	Progresión
105	LDCGB	IV	Recidiva
107	L. angioinmunoblástico T	III	Recidiva
109	L. de Burkitt	IV	Recidiva

MRT, Mortalidad relacionada con el tratamiento.

De los 85 pacientes, 67 tuvieron una respuesta completa. El patrón oro al final del tratamiento de los otros 18 pacientes demostró 8 pacientes en estadio I, 8 en estadio IV, y 1 paciente respectivamente en estadios II y III (Tabla 10).

TABLA 10. Estadios en la reestadificación al final del tratamiento según el patrón oro.

REESTADIFICACIÓN PATRÓN ORO		Frecuencia	Porcentaje (%)
	I	8	9,4
	II	1	1,2
	III	1	1,2
	IV	8	9,4
	RESPUESTA COMPLETA	67	78,8

La mayoría de los pacientes, tanto en estadios localizados como avanzados al diagnóstico, mostró una respuesta completa, como se aprecia en la Tabla 11. En 7 de 49 pacientes que inicialmente pertenecían al estadio IV persistió el mismo estadio: Tres LDCGB (ID 5, ID 99 e ID 105) debido a la persistencia respectivamente de infiltración renal y pleural, muscular glútea y ósea, un caso de linfoma T periférico (ID 24), un LHc EN con infiltración linfomatoso del útero que persistió a pesar del tratamiento (ID 28), un linfoma anaplásico T de células grandes con persistencia de infiltración pulmonar y progresión de su enfermedad (ID 46) y un paciente con linfoma de Burkitt con persistencia de infiltración intestinal (ID 103).

TABLA 11. Comparación entre estadios al diagnóstico y al final del tratamiento según el patrón oro.

		REESTADIFICACIÓN					Total
		RC	I	II	III	IV	
ESTADIFICACIÓN	I	5	1				6
	II	19	1			1	21
	III	8	1				9
	IV	35	5	1	1	7	49
Total pacientes		67	8	1	1	8	85

Asimismo, en la Tabla 12 se muestra la afectación por regiones al final del tratamiento, donde se pone aún más de manifiesto el bajo porcentaje de pacientes afectados en ese momento, observándose únicamente un paciente con afectación ganglionar cervical y 5 con afectación ganglionar torácica.

TABLA 12. Regiones afectadas en la reestadificación según el patrón oro.

Región		Frecuencia	Porcentaje (%)
Cervical	No	84	98,8
	Sí	1	1,2
Torácica	No	80	94,1
	Sí	5	5,9
Abdomino-pélvica	No	75	88,2
	Sí	10	11,8
Extranodal	No	75	88,2
	Sí	10	11,8

En 7 de los 108 pacientes la PET/TC DA y la TC con civ no se valoraron en la estadificación inicial debido a la pérdida del acceso venoso y a la imposibilidad para canalizarlo de nuevo, a una inyección subóptima de civ por extravasación de parte del mismo o a una interrupción de la inyección por presentar el paciente una reacción adversa al contraste.

Por las mismas causas, en el momento de la reestadificación, en 8 de los 85 pacientes estudiados no se obtuvieron el estudio de TC con civ ni tampoco el de la PET/TC DA.

5.2. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL: ANÁLISIS DE REGIONES EN COMPARACIÓN CON EL PATRÓN ORO

5.2.1. REGIÓN CERVICAL

- La S, E, VPP, VPN y EX de la PET/TC DB fueron respectivamente, con IC del 95%, del 97,1% (IC 90,2%-99,2%), 97,4% (IC 86,5%-99,5%), 98,6% (IC 92,2%-99,7%), 94,9% (IC 83,1%-98,6%) y 97,2% (IC 92,1%-99,1%). Encontramos un caso FP (ID 20, LDCGB, sin afectación según el patrón oro pero con adenopatías cervicales falsamente positivas para linfoma en la PET/TC DB, dado que posteriormente por biopsia correspondieron a adenopatías tuberculosas) (Figura 7) y 2 casos FN (ID 5, LDCGB, con adenopatías patológicas supraclaviculares no detectadas e ID 14, LLCp, sin avidez por ¹⁸FDG).
- La PET/TC DA detectó los mismos casos FP y FN que la PET/TC DB. La S, E, VPP,

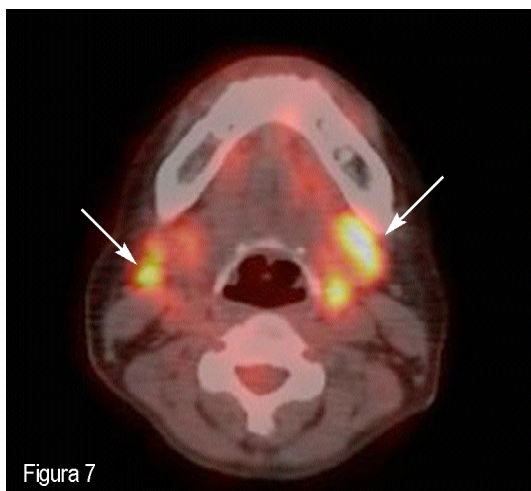


Figura 7: PET/TC DB axial de paciente con LDCGB (ID 20) en la estadificación inicial. Se observan focos de hipercaptación de ^{18}F FDG que corresponden a adenopatías cervicales bilaterales (flechas), posteriormente identificadas como adenopatías de etiología tuberculosa en la biopsia ganglionar y el cultivo.

VPN y EX fueron respectivamente del 96,9% (IC 89,3%-99,1%), 97,3% (IC 86,2%-99,5%), 98,4% (IC 91,5%-99,7%), 94,7% (IC 82,7%-98,5%) y 97% (IC 91,6%-99%).

5.2.2. REGIÓN TORÁCICA

- La S, E, VPP, VPN y EX de la PET/TC DB fueron respectivamente del 100% (IC 95,1%-100%), 97,1% (IC 85,1%-99,5%), 98,7% (IC 92,8%-99,8%), 100% (89,6%-100%) y 99,1% (IC 94,9%-99,8%). Observamos únicamente un caso FP (ID 20, LDCGB, con adenopatías axilares infecciosas, tuberculosas).
- En cuanto a la PET/TC DA, la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 98,5% (IC 92,1-99,7%), 97% (IC 84,7%-99,5%), 98,5% (IC 92,1%-99,7%), 97% (IC 84,7%-99,5%) y 98% (IC 93,1%-99,5%), apreciándose el mismo caso FP que con la PET/TC DB (Figura 8) y un caso FN (ID 72, LZM nodal, con adenopatías axilares izquierdas de pequeño tamaño sin hipercaptación de ^{18}F FDG que se consideraron positivas por los lectores de la PET/TC DB pero indeterminadas por los de la PET/TC DA).

5.2.3. REGIÓN ABDOMINO-PÉLVICA

- Con la PET/TC DB, la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 97% (IC 89,8%-99,2%), 95,1% (IC 83,9%-98,7%), 97% (89,8%-99,2%), 95,1% (83,9%-

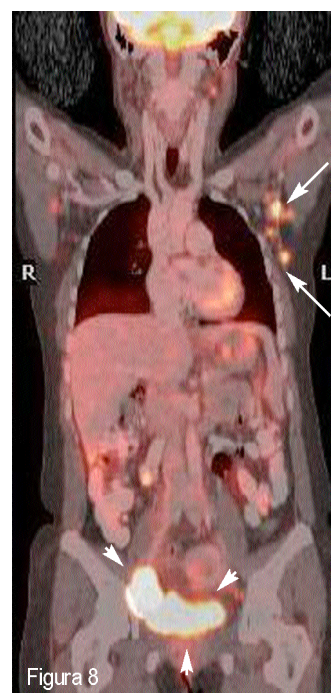


Figura 8: PET/TC DA coronal de paciente con LDCGB (ID 20) en la estadificación inicial. Se observan adenopatías hipercaptantes axilares izquierdas (flechas), de etiología tuberculosa. En región iliaca derecha se aprecia un foco de hipercaptación en relación con conglomerado adenopático (puntas de flecha), que en este caso fue de etiología linfomatosa confirmada en la biopsia. Nótese cómo no se puede diferenciar visualmente en base a la captación de ^{18}F FDG entre las adenopatías infecciosas y las tumorales.

98,7%) y 96,3% (IC 90,9%-98,6%). Encontramos 2 casos FP, el ID 72 (LZM nodal, con adenopatías mesentéricas sin hipercaptación de ^{18}F FDG que se interpretaron en este caso como patológicas) y el ID 115 (linfoma linfoblástico NK, con captación en región iliaca derecha interpretada erróneamente como adenopatía hipercaptante que posteriormente se vio correspondía a un acúmulo ureteral de ^{18}F FDG). Hubo 2 casos FN que correspondieron al ID 23 (LHcEN, en el que no se detectó una adenopatía hiliar esplénica patológica debido a la baja resolución anatómica de la PET/TC DB a pesar de mostrar captación moderada de ^{18}F FDG y que fue confirmada con el patrón oro y con la PET/TC DA) (Figuras 9A, B, C y D) e ID 48 (LZM esplénico, con adenopatías pequeñas sin hipercaptación de ^{18}F FDG en la región del tronco celíaco).

- La PET/TC DA mostró una S, E, VPP, VPN y EX respectivamente del 98,4% (IC 91,3%-99,7%), 97,5% (IC 87,1%-99,6%), 98,4% (IC 91,3%-99,7%), 97,5% (IC 87,1%-99,6%) y 98% (IC 93,1%-99,5%), evidenciándose únicamente 1 FP (ID 72) y 1 FN

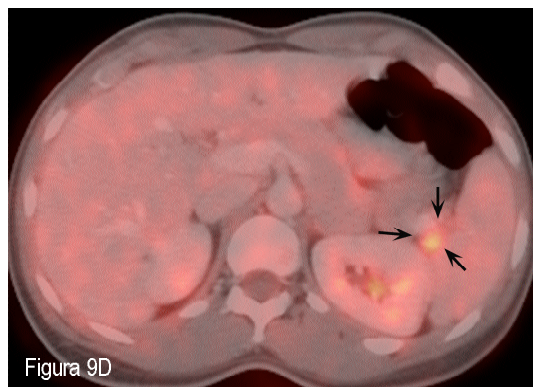
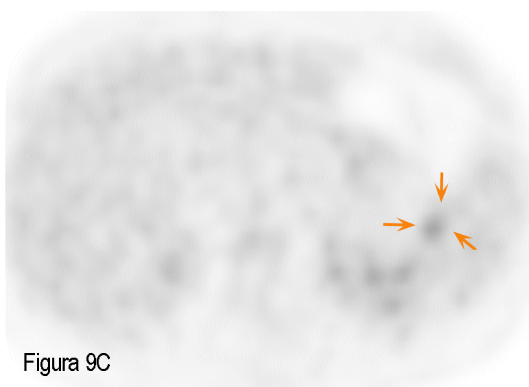
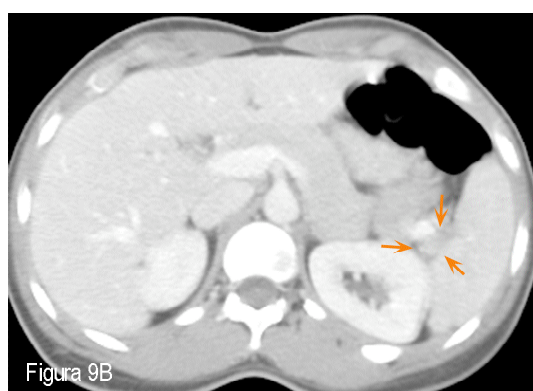
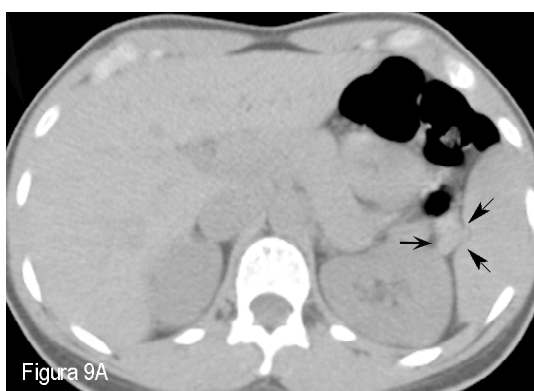


Figura 9: Mujer de 27 años con LHcEN (ID 23) en la estadificación inicial. **A:** TC DB axial a la altura del hilio esplénico, observándose en dicha localización pequeña imagen redondeada que se interpretó como bazo accesorio o estructura vascular (flechas). **B:** TC DA en la misma localización dónde se observó una adenopatía en hilio esplénico interpretada como no patológica debido a su pequeño tamaño (flechas). **C:** Misma imagen de PET donde se observó un mínimo acúmulo de ^{18}F FDG difícil de localizar anatómicamente, que se interpretó como intestinal y por tanto, no patológico (flechas). **D:** La PET/TC DA confirmó la existencia de adenopatía hiliar esplénica, patológica dada su captación de ^{18}F FDG a pesar de su pequeño tamaño (flechas).

(ID 48), ambos por la misma razón que la PET/TC DB.

5.2.4. REGIÓN EXTRANODAL

- Con la PET/TC DB, la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 89,3% (IC 80,3%-94,5%), 90,9% (IC 76,4%-96,9%), 95,7% (IC 88,1%-98,5%), 78,9% (IC 63,7%-88,9%) y 89,8% (IC 82,7%-94,2%). Hubo 11 casos discordantes con respecto al patrón oro: Tres casos FP con PET/TC DB (2 LDCGB y 1 LHcEN) y 8 FN (7,4%), que se detallan en la Tabla 13.
- Los hallazgos fueron similares en el caso de PET/TC DA, observando los mismos casos FP (Figuras 10A, B y C) y 7 FN (Tabla 13). La S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 90% (IC 80,8%-95,1%), 90,3% (IC 75,1%-96,7%), 95,5% (IC 87,5%-98,4%), 80% (IC 64,1%-90%) y 90,1% (IC 82,7%-94,5%). La mayoría de casos FN (6 de 8) fueron debidos a afectación no detectada del bazo y/o de la MO. El único caso discordante con la PET/TC DB pero no con la PET/TC DA fue un LZM esplénico (ID 60) con afectación extranodal según el patrón oro debido a infiltración de SP. La PET/TC DA detectó infiltración extranodal del riñón derecho considerada linfomatoso erróneamente, puesto que resultó ser un oncocitoma, pero aún así coincidió con el patrón oro en cuanto a positividad para la región extranodal.

TABLA 13: Discrepancias entre la PET/TC y el patrón oro en la detección de afectación extranodal en la estadificación.

HISTOLOGIA	ID	EXTRANODAL PATRÓN ORO	EXTRANODAL PET/TC DB	EXTRANODAL PET/TC DA
LHcEN	13	Sí (bazo)	No	No
LZM ESPLÉNICO	15	Sí (bazo y MO)	No	No
LDCGB	16	No	Sí (hueso)	Sí (hueso)
LHcEN	38	No	Sí (MO)	Sí (MO)
LHcEN	43	Sí (corazón)	No, indeterminado	No, indeterminado
LDCGB	47	Sí (bazo y MO)	No	No
LDCGB	52	No	Sí (anillo de Waldeyer)	Sí (anillo de Waldeyer)
LZM ESPLÉNICO	60	Sí (SP)	No	Sí (riñón, FP)
LF	69	Sí (MO)	No	No
LF	76	Sí (bazo y MO)	No	No
L. LINFOPLASMOCÍTICO	114	Sí (MO)	No	No
Total	11	11	11	11

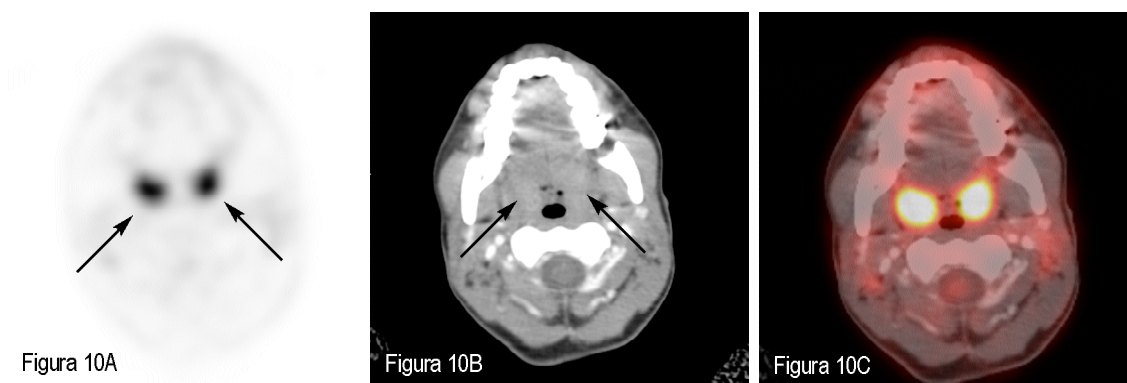


Figura 10: Paciente con LDCGB (ID 52) en la estadificación inicial. **A:** PET axial donde se observan focos de captación bilaterales en la región amigdalina (flechas). **B:** TC DA correspondiente en el que se observan ambas amígdalas palatinas con realce normal y tamaño mínimamente aumentado pero de forma simétrica (flechas). **C:** PET/TC DA donde se observa la hipercaptación correspondiente a captación fisiológica en las estructuras del anillo de Waldeyer, que se interpretó inicialmente como patológica.

5.3. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PET/TC EN LA REESTADIFICACIÓN: ANÁLISIS DE REGIONES EN COMPARACIÓN CON EL PATRÓN ORO

5.3.1. REGIÓN CERVICAL

- Con la PET/TC DB, la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente, con IC del 95%, del 100% (IC 20,7%-100%), 92,8% (IC 85,3%-96,7%), 14,3% (IC 2,6%-51,3%), 100% (IC 95,3%-100%) y 92,9% (IC 85,4%-96,7%), evidenciando 6 FP (7,1%) lo que demuestra una tendencia a la sobrevaloración estadísticamente significativa (según el test de McNemar $p=0,031$).

Los casos FP fueron un LDCGB, ID 20 (adenopatías cervicales hipercaptantes, confirmadas posteriormente como tuberculosas); LHcEN, ID 38 (adenopatías yugulares con captación moderada, consideradas reactivas dado que coincidieron con un episodio infeccioso de vías respiratorias altas y la paciente no recayó en estudios posteriores a pesar de no recibir más tratamiento para el linfoma); LHcEN, ID 50 (persistencia de adenopatía supraclavicular izquierda con captación baja-moderada y 12 mm de tamaño, que desapareció en controles posteriores sin tratamiento adicional, considerada pues reactiva); LLCp, ID 67 (persistencia de adenopatías en cadenas espinales accesorias, de 12-15 mm y captación baja-moderada, que desaparecieron en controles posteriores sin tratamiento adicional, siendo consideradas reactivas, probablemente por cambios inflamatorios postratamiento. Esta paciente posteriormente presentó una

recaída a largo plazo y falleció por progresión.); LHcEN, ID 87 (persistencia de una adenopatía yugular derecha de 12 mm con captación baja-moderada, que desapareció sin tratamiento en el seguimiento); LDCGB, ID 105 (supuestas adenopatías supraclaviculares derechas que correspondieron a captación del plexo braquial en la PET/TC DA por infiltración del mismo).

- Con la PET/TC DA la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 100% (IC 20,7%-100%), 94,7% (IC 87,2%-97,9%), 20% (IC 3,6%-62,4%), 100% (IC 94,9%-100%) y 94,8% (IC 87,4%-98%). Observamos únicamente 4 casos FP (ID 20, 50, 67, 87).

5.3.2. REGIÓN TORÁCICA

- Con la PET/TC DB la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 100% (IC 56,6%-100%), 96,3% (IC 89,5%-98,7%), 62,5% (IC 30,6%-86,3%), 100% (IC 95,2%-100%) y 96,5% (IC 90,1%-98,8%). Se identificaron 5 casos verdaderos positivos (VP) con el patrón oro que la PET/TC DB detectó correctamente, observándose además 3 casos FP (3,5%): ID 20, LDCGB, con persistencia de adenopatías axilares con captación baja, negativas en la TC, tuberculosas; ID 25, LZM esplénico, con pequeñas adenopatías paratraqueales derechas con captación media-alta que eran verdaderos negativos (VN) tanto en el estudio inicial como en la reestadificación con la TC y con el patrón oro (el paciente tenía en ese momento una neumonía con adenomegalias que desaparecieron con el tratamiento antibiótico); ID 67, LLCP, por persistencia de adenopatías mediastínicas e hiliares, prácticamente sin cambios con respecto al estudio inicial en la TC y en la PET/TC, que posteriormente se confirmaron como no linfomatosas.
- Con la PET/TC DA, la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 100% (IC 51%-100%), 95,8% (IC 86,7%-97,8%), 62,5% (IC 22%-78,5%), 100% (IC 94,7%-100%) y 96,1% (IC 91,7%-98%). Encontramos los mismos casos FP que con la PET/TC DB.

5.3.3. REGIÓN ABDOMINO-PÉLVICA

- Para la PET/TC DB, la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 90% (IC 59,6%-98,2%), 98,7% (IC 92,8%-99,8%), 90% (IC 59,6%-98,2%), 98,7% (IC 92,8%-99,8%) y 97,6% (IC 91,8%-99,4%). Observamos 10 casos con afectación linfomatosa de esta región según el patrón oro. Con la PET/TC DB encontramos un caso FN (ID

2, LDCGB, con adenopatías mesentéricas no captantes en este estudio pero sí en el estudio inicial, que a pesar de eso aún presentaban infiltración linfomatosa, confirmada en la evolución dada la progresión de la enfermedad) y otro FP (ID 67, LLCp, por persistencia de adenopatías retroperitoneales y en cadena ilíaca derecha con captación moderada, que desaparecieron en controles posteriores sin tratamiento adicional).

- Para la PET/TC DA, la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 100% (IC 67,6%-100%), 98,6% (IC 92,2%-99,7%), 88,9% (IC 56,5%-98%), 100% (IC 94,7%-100%) y 98,7% (IC 93%-99,8%). Encontramos únicamente el mismo caso FP pero no hubo FN.

5.3.4. REGIÓN EXTRANODAL

- Para la PET/TC DB, la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 100% (IC 72,2%-100%), 96% (IC 88,9%-98,6%), 76,9% (IC 49,7%-91,8%), 100% (IC 94,9%-100%) y 96,5% (IC 90,1%-98,8%). Se detectó afectación en 10 pacientes según el patrón oro. Con la PET/TC DB hubo 3 casos FP: ID 4, LDCGB (persistencia de captación no linfomatosa de la MO, FP también en el estudio inicial) (Figuras 11A y B); ID 45, LDCGB (masa *bulky* mediastínica con aparente infiltración esternal por contigüidad, no confirmada con el patrón oro); ID 62, linfoma T linfoblástico (infiltración linfomatosa cutánea al diagnóstico y captación cutánea al final del tratamiento que sin embargo se confirmó como de carácter inflamatorio en ese momento en el contexto de

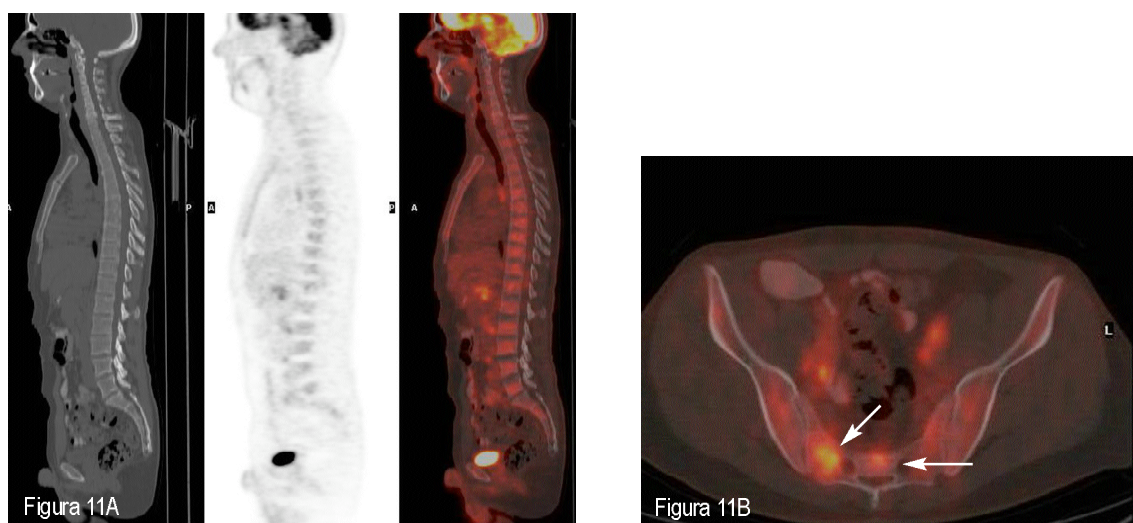


Figura 11: Paciente con LDCGB (ID 4) en la reestadificación. **A:** De izquierda a derecha TC, PET y PET/TC DB sagitales. Se observa hipercaptación difusa de la médula ósea de la columna vertebral y en el esternón en las imágenes de PET y de PET/TC DB, algo más llamativa en las vértebras dorsales bajas. **B:** Imagen de PET/TC DB axial del mismo paciente en la que se aprecia hipercaptación difusa heterogénea de la médula ósea del sacro e ilíaco, con focos de mayor captación en hemisacro derecho (flechas). Tras la BMO, no se demostró infiltración linfomatosa, evidenciándose únicamente una discreta hiper celularidad, por lo que constituyó un caso FP para la PET y la PET/TC.

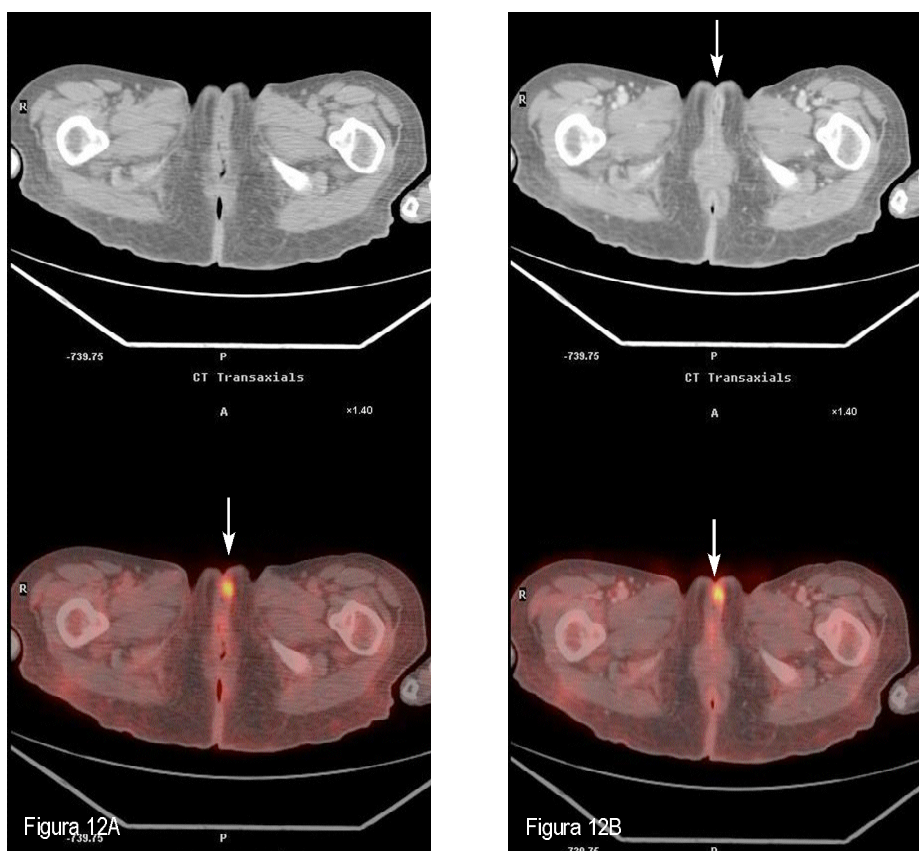


Figura 12: Estudio de reestadificación de una paciente con linfoma linfoblástico T (ID 62) que tenía afectación cutánea al diagnóstico inicial. **A:** Imágenes de TC DB (arriba) y PET/TC DB (abajo) axiales, en las que se aprecia un pequeño foco redondeado de hipercaptación de ^{18}F FDG en la región vulvar izquierda (flechas), mal definido en el estudio de TC DB y de difícil interpretación radiológica. **B:** Imágenes de TC DA (arriba) y PET/TC DA (abajo) axiales, en las que, gracias a la mayor resolución anatómica y al realce poscontraste, se aprecia un realce en anillo de la lesión hipercaptante (flechas), lo que sugiere foco inflamatorio-infeccioso abscesificado, que, por localización y asociado a los datos clínicos de la paciente, hizo pensar en el diagnóstico correcto de bartholinitis.

bartholinitis) (Figuras 12A y B).

- Para la PET/TC DA, la S, E, VPP, VPN y EX fueron respectivamente del 100% (IC 56,5%-100%), 97,1% (IC 89,9%-99,2%), 81,8% (IC 55,9%-98,7%), 100% (IC 62,4%-100%) y 97,4% (IC 93,8%-100%). Se encontraron 2 casos FP (ID 4 y 45).

En resumen, en la Tabla 14 se recogen los resultados obtenidos por la PET/TC DB y la PET/TC DA en el análisis por regiones en la estadificación inicial y en la reestadificación.

TABLA 14. Análisis por regiones con PET/TC en la estadificación inicial y reestadificación.

		REGIÓN	S	E	VPP	VPN	EX
ESTADIFICACIÓN	PET/TC DB	cervical	97,1	97,4	98,6	94,9	97,2
		torácica	100	97,1	98,7	100	99,1
		abdominal	97	95,1	97	95,1	96,3
		extranodal	89,3	90,9	95,7	78,9	89,8
	PET/TC DA	cervical	96,9	97,3	98,4	94,7	97
		torácica	98,5	97	98,5	97	98
		abdominal	98,4	97,5	98,4	97,5	98
		extranodal	90	90,3	95,5	80	90,1
REESTADIFICACIÓN	PET/TC DB	cervical	100	92,8	14,3	100	92,9
		torácica	100	96,3	62,5	100	96,5
		abdominal	90	98,7	90	98,7	97,6
		extranodal	100	96	76,9	100	96,5
	PET/TC DA	cervical	100	94,7	20	100	94,8
		torácica	100	95,8	62,5	100	96,1
		abdominal	100	98,6	88,9	100	98,7
		extranodal	100	97,1	81,8	100	97,4

5.4. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN Y REESTADIFICACIÓN: DETERMINACIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO EN COMPARACIÓN CON EL PATRÓN ORO

5.4.1. PET/TC DB: CONCORDANCIA CON EL PATRÓN ORO EN EL ESTADIO AL DIAGNÓSTICO

La estadificación de los pacientes utilizando la PET/TC DB se caracterizó por la presencia de un paciente (ID 60, LZM esplénico) en el que la técnica no detectó signos de enfermedad (ausencia de captación de ^{18}F FDG y de alteraciones anatómicas), siendo sin embargo un estadio IV según el patrón oro por infiltración de SP. Aparte del caso negativo, la PET/TC DB asignó estadios inferiores al patrón oro a 19 pacientes y estadios superiores a 4 (Tabla 15), siendo esta infravaloración estadísticamente significativa ($p=0,003$): Dieciocho pacientes con estadio IV verdadero fueron clasificados 2 como estadio I, 4 como estadio II y 12 como estadio III por la PET/TC DB. Un paciente pertenecía al estadio III, pero fue erróneamente categorizado como estadio II. Cuatro pacientes fueron erróneamente clasificados

como estadio IV, siendo estadios I, II (2 pacientes) y III verdaderos respectivamente. Como se puede observar en la Tabla 15, la causa más frecuente de FP y FN de la PET/TC DB en la estadificación inicial fue la infiltración de la MO.

Globalmente, la PET/TC DB estadificó correctamente al 77,8% de los pacientes, con $k=0,676$ ($p<0,001$), infraestadificando a 20 en total (18,5%) y sobreestadificando a 4 (3,7%), lo que supondría un manejo terapéutico erróneo en el 10,2%.

Analizando los grupos histológicos más frecuentes, la PET/TC DB estadificó correctamente al 87,5% de los LH (28 de 32), al 89,6% de los LDCGB (26 de 29) y al 80% de los LF (12 de 15). Sin embargo, estadificó correctamente sólo al 50% de los LZM (5 de 10) y al 40% de los LLCP (2 de 5). Aunque uno de los 5 LLCP (20%) (ID 14) y 5 de los 10 LZM (50%) (ID 15, 48, 60, 72, 104) no mostraron avidez por ^{18}F FDG, únicamente uno (ID 60) fue completamente negativo con la PET/TC DB. Los otros 5 linfomas no captantes fueron infraestadificados pero no completamente negativos gracias a la detección de adenopatías abdominales y/o esplenomegalia por el componente TC de la PET/TC (un LLCP -ID 14- y 4 LZM -ID 15, 48, 72, 104-).

TABLA 15. Discrepancias entre el patrón oro y la PET/TC DB en la estadificación inicial.

HISTOLOGIA	ID	PATRON ORO	PET/TC DB	CAUSA FN O FP
LLCP	8	IV	III	MO
LLCP	14	IV	I	MO, SP
LZM esplénico	15	IV	II	MO, SP
LDCGB	16	I	IV	HUESO
LHcEN	23	III	II	ADENOPATIA MESENTÉRICA
L. T periférico	24	IV	III	HÍGADO
LZM esplénico	25	IV	II	MO, SP
LHcEN	38	II	IV	MO
LDCGB	47	IV	III	MO
LZM esplénico	48	IV	I	MO
LHcEN	50	III	IV	MO
LHcEN	53	IV	III	SP
LLCP	59	IV	III	MO
LF	69	IV	III	MO
LZM nodal	72	IV	III	MO, SP
L. de células del manto	74	IV	III	MO, SP
LF	76	IV	III	MO
LDCGB	78	II	IV	MO

L. de células del manto	82	IV	III	MO
L. de células del manto	96	IV	III	MO, SP
LZM esplénico	104	IV	II	MO
LF	106	IV	III	MO
L. linfoplasmocítico	114	IV	II	MO
Total / n		23	23	

En rojo se destacan los 4 casos incorrectamente sobrevalorados con la PET/TC DB.

5.4.2. PET/TC DA: CONCORDANCIA CON EL PATRÓN ORO EN EL ESTADIO AL DIAGNÓSTICO

La PET/TC DA mostró concordancia con el patrón oro en la determinación del estadio en 80 de 101 pacientes (79,2%), con $k=0,686$ ($p<0,001$). Diecisiete pacientes (16,8%) con estadio IV verdadero fueron erróneamente categorizados en estadios inferiores ($p=0,007$): Tres en estadio I (los mismos que con la PET/TC DB, incluyendo además el ID 60, que fue negativo en la PET/TC DB pero infravalorado como estadio IE en la PET/TC DA, aunque se categorizó erróneamente dada la existencia de un oncocitoma renal que se interpretó como infiltración linfomatosa), 4 en estadio II y 10 en estadio III. Cuatro pacientes (4%) fueron erróneamente sobrevalorados dentro de un estadio IV cuando presentaban estadios inferiores, siendo los mismos casos que con la técnica PET/TC DB. Los ID 23 y 24 fueron concordantes con el patrón oro. En el caso del paciente ID 82 no se realizó estudio de PET/TC DA con civ. No se identificó ningún paciente con PET/TC DA negativa.

Estos datos supondrían un manejo erróneo del 9,9% de los pacientes.

5.4.3. PET/TC DB: CONCORDANCIA CON EL PATRÓN ORO EN LA REESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Como hemos referido anteriormente, 67 de los 85 pacientes que se sometieron al estudio de reestadificación en nuestro trabajo presentaron una respuesta completa según el patrón oro. Sesenta y uno de estos 67 pacientes (91%) fueron correctamente estadificados con la PET/TC DB.

La concordancia entre la PET/TC DB y el patrón oro fue buena, con $k=0,767$ ($p<0,001$), asignando correctamente la PET/TC DB el estadio a 77 de 85 pacientes (90,6%). Únicamente infravaloró el estadio en un paciente (1,2%) y lo sobrevaloró en 7 (8,2%) ($p=0,070$) como se detalla en la Tabla 16. De estos últimos, 6 pacientes con respuesta completa según

el patrón oro fueron erróneamente clasificados uno como estadio I, 2 como II, 1 como III, y 2 como IV. Un paciente con estadio I verdadero fue incorrectamente incluido dentro del estadio III.

Como se puede observar en la Tabla 16, la causa más frecuente de la sobrevaloración incorrecta fue la persistencia de hipercaptación en adenopatías, no linfomatosas según el patrón oro.

Basándonos en la PET/TC DB el tratamiento sería incorrecto en el 9,4% de los pacientes.

TABLA 16. Discrepancias entre el patrón oro y la PET/TC en la reestadificación.

HISTOLOGÍA	ID	PATRÓN ORO	PET/TC DB	PET/TC DA	CAUSA
LDCGB	2	II	0	N/A	Adenopatías abdominales patológicas
LDCGB	4	0	IV	IV	MO falso positivo
LDCGB	20	I	III	III	Persistencia de adenopatías inguinales izquierdas, pero PET/TC detecta también adenopatías no linfomatosas hipercaptantes cervicales y torácicas
LZM esplénico	25	0	II	II	FP de adenopatías torácicas con captación media-alta
LHcEN	38	0	II	N/A	FP de adenopatías cervicales hipercaptantes
L. linfoblástico T	62	0	IV	0	FP de PET/TC DB en piel (bartholinitis por patrón oro y PET/TC DA)
LLCP	67	0	III	III	FP de adenopatías con captación moderada cervicales, torácicas y abdominopélvicas
LHcEN	87	0	I	I	Persistencia de captación baja en adenopatía yugular
Total discordancias / n	8	8	8	5	

N/A, no adquirido; n, número de pacientes; 0, ausencia de enfermedad.

5.4.4. PET/TC DA: CONCORDANCIA CON EL PATRÓN ORO EN LA REESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Sesenta y uno de los 77 pacientes estudiados mostraron una respuesta completa con el patrón oro, de los cuáles la PET/TC DA detectó correctamente a 57 (93,4%), un porcenta-

je algo mayor que la PET/TC DB. Hubo concordancia con el patrón oro en la reestadificación en el 93,5% de los pacientes. La distribución de los datos no permitió realizar un análisis estadístico con obtención del índice k ni el test de simetría de McNemar.

Las discrepancias entre el patrón oro y la PET/TC DA están también recogidas en la Tabla 16 y afectaron a 5 de los 77 pacientes. De los 5 casos discordantes, todos lo fueron por sobrevaloración incorrecta del estadio, concretamente 4 por detección de adenopatías con captación de ^{18}F FDG en las regiones cervical y/o torácica y uno de ellos por FP de MO. Por tanto, la PET/TC DA sobreestadió incorrectamente al 6,5% de los pacientes, lo que condicionaría un manejo terapéutico erróneo de los mismos con respecto al patrón oro.

5.5. CONCORDANCIA DE LA TC Y DE LA PET AISLADAS CON EL PATRÓN ORO Y CON LA PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN Y REESTADIFICACIÓN

5.5.1. TC EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL

5.5.1.1. TC frente al patrón oro

En la estadificación inicial, la TC concordó con el patrón oro en el 60,4% de los casos con $k=0,469$ ($p<0,001$).

Observamos discrepancias en 39 pacientes, con infravaloración del estadio estadísticamente significativa ($p<0,001$), que se produjo en el 36,6% del total (37 pacientes). De éstos, 34 pacientes (33,7%) eran estadio IV verdadero, en su mayoría infravalorado por ausencia de detección de enfermedad extranodal. Concretamente, la causa más frecuente fue la ausencia de detección de infiltración de la MO (20 casos) seguida de sangre periférica (10 casos). Si obviamos estas dos causas, cuya detección es una de las limitaciones de la TC, el resto de casos de afectación extranodal no detectada fueron por infiltración linfomatosa parotídea (4 casos), ósea (2 casos) (Figura 13A, B, C), gástrica (2 casos) (Figura 14A, B, C) y un caso respectivamente de infiltración cutánea, del tejido celular subcutáneo, intestinal y tiroidea. Los otros 3 casos infravalorados fueron casos de LH: LHcEN (ID 94), en el que la TC no detectó pequeñas adenopatías paratraqueales izquierdas patológicas por hipercaptación de ^{18}F FDG (estadio II verdadero versus I por TC); LHcRL (ID 10), por ausencia de detección de adenopatías patológicas supraclaviculares (estadio II verdadero versus I por TC); y LHcEN (ID 23), por no detección de adenopatías patológicas hipercaptantes mesentéricas (estadio III verdadero versus II por TC).

Únicamente hubo dos casos (2%) en los que la TC sobrevaloró erróneamente el estadio: Un caso fue un LDCGB (ID 45) que la TC consideró un estadio IV siendo un IIE verdadero dado que existía infiltración de la glándula tiroides por contigüidad pero la TC detectó erróneamente infiltración hepática, debida a un patrón vascular de realce parcheado y heterogéneo. El otro caso fue un LDCGB (ID 116), que la TC categorizó como estadio IIIE por adenopatías mediastínicas falsamente positivas, siendo un IIE verdadero.

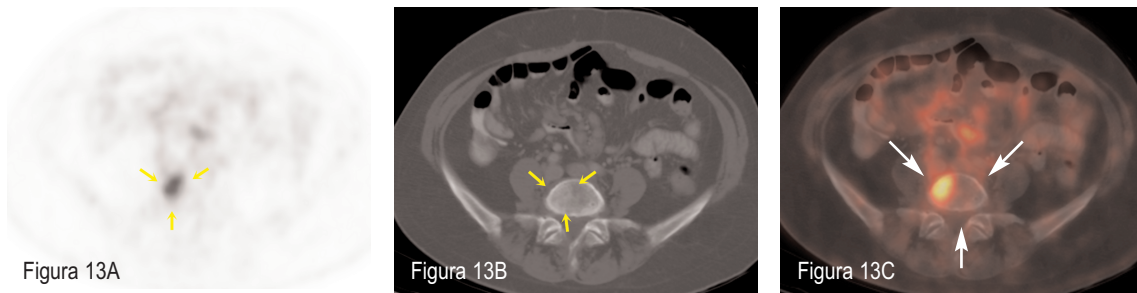


Figura 13: Paciente con LDCGB (ID11) en la estadificación inicial. **A:** PET axial donde se observó un foco de hipercaptación de localización imprecisa, probablemente a la altura de una vértebra lumbar baja (flechas). **B:** TC axial donde no se observaron alteraciones óseas en la teórica localización de la hipercaptación. **C:** PET/TC DA que demostró claramente la localización exacta del foco de hipercaptación, correspondiente a infiltración ósea linfomatosa en el cuerpo de la quinta vértebra lumbar (flechas)

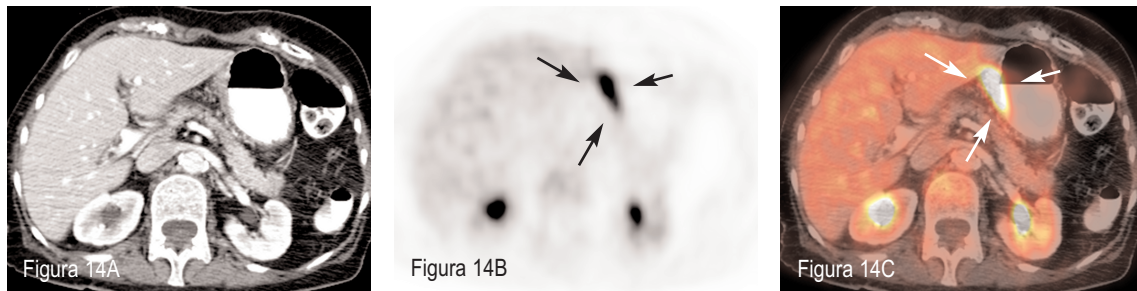


Figura 14: Paciente con linfoma de Burkitt (ID 1) en la estadificación inicial. **A:** TC axial sin alteraciones significativas. **B:** PET axial a la misma altura donde se objetiva un foco de hipercaptación de ^{18}F -FDG intraabdominal (flechas) pero sin poder precisar la dependencia orgánica debido a la baja resolución anatómica. **C:** PET/TC DA axial que aclara la localización exacta de la lesión hipercaptante, concretamente correspondiente a la pared gástrica (flechas). Se confirmó histológicamente la infiltración gástrica por linfoma.

5.5.1.2. TC frente a la PET/TC DB

La TC concordó con la PET/TC DB en el 71,3% de los pacientes, con $k=0,625$, sin alcanzar la significación estadística ($p=0,059$). De entre los 29 casos discordantes entre la TC y la PET/TC DB, hubo 3 casos en los que ninguna de las dos coincidió con el patrón oro.

La PET/TC DB asignó correctamente estadios superiores a 19 pacientes (18,8%) e inferiores a 2 pacientes (2%) con respecto a la TC ($p < 0,001$). Los 2 casos correctamente infraestadificados fueron el ID 45, LDCGB, FP para hígado por la TC (de estadio IV a IIE verdadero), y el ID 116, LDCGB, por adenopatías mediastínicas falsamente positivas en la TC (de estadio IIIE a IIE verdadero). El único caso negativo con la PET/TC DB, ya comentado previamente, fue un LZM esplénico (ID 60), en que la PET/TC DB fue negativa pero la TC (al igual que la PET/TC DA) estableció un estadio IE por aparente infiltración renal por contigüidad, que resultó ser un oncocitoma. El estadio verdadero fue IV debido a infiltración de sangre periférica.

Las causas más frecuentes de la correcta sobreestadificación por la PET/TC DB fueron la correcta detección de enfermedad extranodal, sobre todo de la MO, aunque también hubo 2 casos de infiltración ósea, 3 casos de infiltración parotídea y otros 2 de tejido celular subcutáneo e infiltración gástrica respectivamente. La detección de infiltración linfomatosa en adenopatías anatómicamente normales que contribuyera a cambio correcto en el estadio fue poco prevalente en nuestra serie, ocurriendo en 2 casos (ID 94, LHcEN e ID 10, LHcRL).

La mayoría de casos correctamente sobreestadificados pasaron de un estadio III por TC a estadio IV verdadero con PET/TC DB. Sin embargo, hubo 7 casos que pasaron de estadio II a IV y 3 de estadio I a IV. Esto correspondería a un cambio en el tratamiento gracias a la PET/TC DB debido a paso de estadios localizados a avanzados o viceversa en 12 de 101 pacientes (11,9%).

La TC modificó correctamente el estadio con respecto a la PET/TC DB únicamente en 5 pacientes (5%), uno sobreestadificándolo (ID 22, por detección de infiltración hepática, pasando de estadio III a IV) y el resto infraestadificándolo de forma correcta (ID 16, FP de hueso, ID 38, 50 y 78, todos FP para MO), lo que produciría un cambio correcto de estadios de IV a I, a III y en dos pacientes a II según la TC. Esto haría que la TC modificara correctamente el tratamiento en 3 pacientes (3%) con respecto a la PET/TC DB.

5.5.1.3. TC frente a la PET/TC DA

Al comparar la PET/TC DA con la TC diagnóstica en la estadificación inicial, ambas concordaron en el 72,3% de los pacientes (73 de 101), con $k=0,608$, de nuevo sin alcanzar la significación estadística ($p=0,058$). Observamos pues 28 pacientes discrepantes entre ambas técnicas (27,7%). En 2 de ellos, ninguna de las dos técnicas concordó con el patrón oro (ID 48 e ID 72, ambos LZM con infiltración de la MO no detectada por técnicas de imagen).

La PET/TC DA estadificó correctamente a 22 pacientes con respecto a la TC (21,8%), infraestadificando 3 y sobreestadificando a 19 de ellos ($p < 0,001$). Al igual que en el caso de la PET/TC DB, la mayoría de las causas de correcta estadificación con respecto a la TC fueron la correcta identificación de enfermedad extranodal, fundamentalmente de la MO. Con ello, se produciría un correcto cambio en el manejo de los pacientes que afectaría a 12 de ellos (11,9%).

Por otro lado, la TC estadificó correctamente a 4 pacientes (4%) con respecto a la PET/TC DA (los mismos 4 casos correctamente infraestadificados con la PET/TC DB detallados en el apartado anterior). Esto condicionaría un cambio correcto en el manejo en el 3% de los pacientes.

5.5.2. TC EN LA REESTADIFICACIÓN

En la reestadificación, la TC concordó con el patrón oro, con la PET/TC DB y con la PET/TC DA en el 39% de los pacientes (30 de 77 pacientes) con k respectivamente de 0,182, 0,194, 0,186 ($p < 0,001$). Observamos por tanto una concordancia baja de la TC tanto con el patrón oro como con la PET/TC a la hora de determinar el estadio al final del tratamiento, debida fundamentalmente a la tendencia a la sobrevaloración del estadio por parte de la TC, identificándose 42 de 77 casos (54,5%) sobrevalorados con respecto al patrón oro, 38 de 77 casos (49,4%) comparados con la PET/TC DB y 39 de 77 (50,7%) comparados con la PET/TC DA ($p < 0,001$).

5.5.2.1. TC frente al patrón oro

Destacar que de los 67 pacientes con respuesta completa según el patrón oro, 6 de ellos no fueron valorados con TC DA con civ. De los 61 restantes, la TC únicamente detectó correctamente a 19, clasificando erróneamente el resto como estadio I (19 pacientes), II (12), III (3) y IV (8) (ID 23, Figuras 15A y B).

La causa más frecuente de esta sobrevaloración fue la detección de adenopatías residuales de tamaño patológico pero sin infiltración tumoral (35 pacientes). De entre las causas extranodales, la más frecuente fue la detección de falsa afectación linfomatosa pulmonar, en 5 pacientes, debida a infiltrado inflamatorio en 4 de ellos e infarto pulmonar en uno (ID 32), que se confirmó posteriormente como tromboembolismo pulmonar (TEP) en un estudio de angioTC, detectándose en la TC y en PET/TC DA la trombosis femoral probablemente causante. La segunda causa extraganglionar más frecuente fue la detección de esplenomegalia de causa no linfomatosa (3 pacientes).

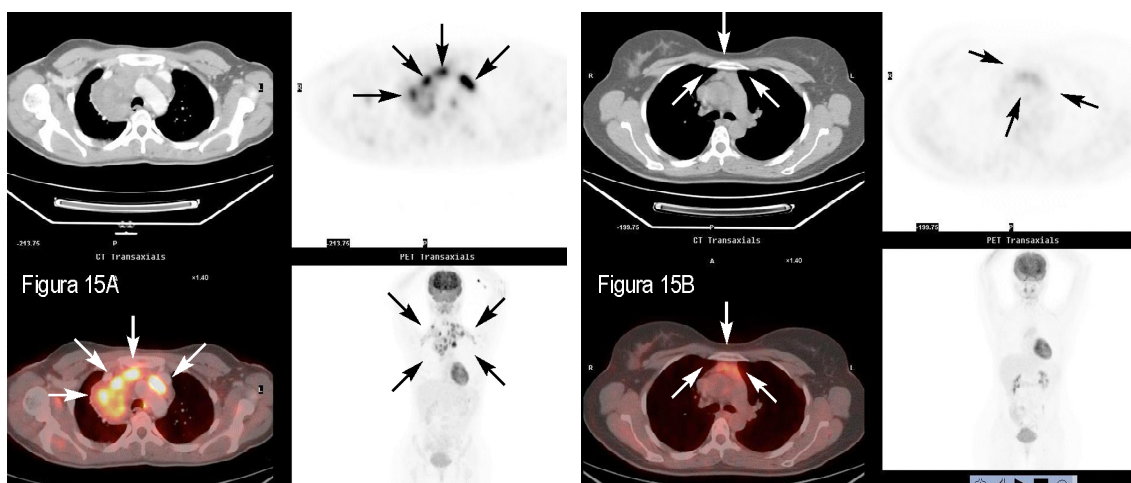


Figura 15: Paciente con LHcEN (ID 23). **A:** En la estadificación inicial se observan imágenes de TC y PET axiales (arriba) y PET/TC DA axial y PET coronal (abajo) en las que se aprecia masa mediastínica con hipercaptación de ^{18}F FDG (flechas), en relación con conglomerado adenopático (masa bulky). **B:** Estudio de reestadificación al final del tratamiento. En la imagen de TC (arriba izquierda) se observa masa de partes blandas residual en mediastino anterior que no se pudo descartar que correspondiera a restos tumorales (flechas). En la imagen de PET (arriba derecha) y PET/TC DB (abajo izquierda) se identifica una mínima captación de ^{18}F FDG, que se interpretó como hiperplasia tímica dada su localización y características (flechas). En el patrón oro y en el seguimiento posterior no se demostró la existencia de enfermedad tumoral residual.

5.5.2.2. TC frente a la PET/TC DB

Comparada con la PET/TC DB, ambas discreparon en 47 casos (61%), observándose 3 casos en los que ninguna coincidió con el patrón oro (ID 4, 25 y 67, todos ellos VN pero con signos de enfermedad residual tanto con TC como con PET/TC DB). La TC estadificó correctamente a un solo paciente con respecto a la PET/TC DB (ID 20, LDCGB, por captación no linfomatosa en adenopatías cervicales y torácicas, infraestadificándolo correctamente de un estadio III a I verdadero), mientras que ésta estadificó correctamente a 43 pacientes (55,8%), en su mayoría infraestadificándolos ($p < 0,001$) por exclusión de enfermedad en las adenopatías residuales objetivadas con la TC (Figuras 16A, B, C, D y E).

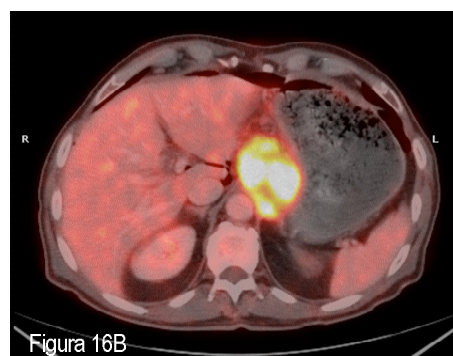
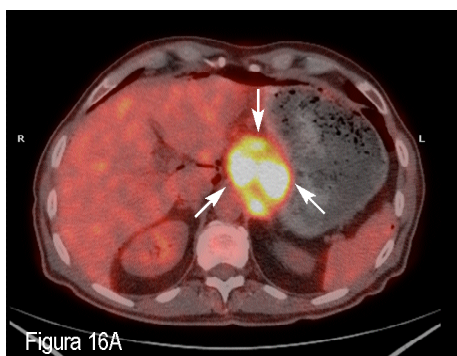


Figura 16: Paciente con LDCGB (ID 86). **A:** PET/TC DB en la estadificación inicial donde se observa conglomerado adenopático hipercaptante en la región del tronco celiaco (flechas). **B:** Los mismos hallazgos son objetivados con la PET/TC DA

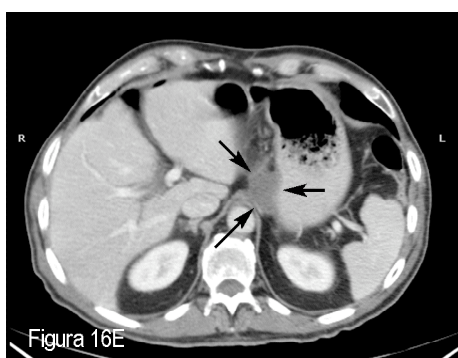
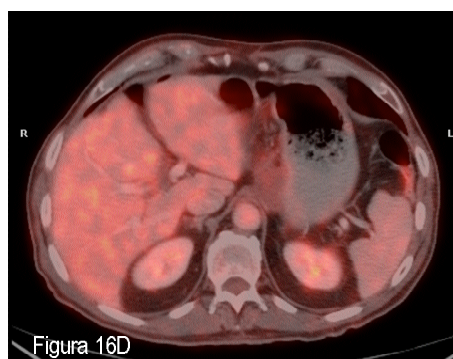
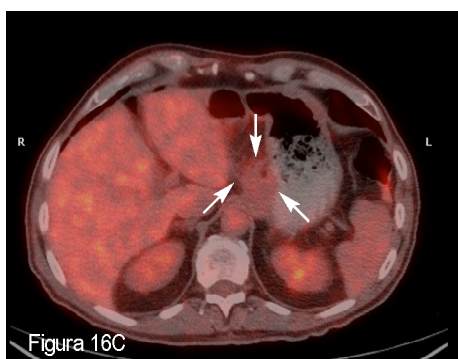


Figura 16: Paciente con LDCGB (ID 86). **C:** PET/TC DB en la reestadificación en el que se aprecia masa residual de menor tamaño sin avidéz por ^{18}F FDG, considerada correctamente como no tumoral (flechas). **D:** PET/TC DA en la que se observaron similares hallazgos. **E:** La TC DA clasificó erróneamente la masa residual como restos tumorales (flechas).

5.5.2.3. TC frente a la PET/TC DA

Comparada con la PET/TC DA, hubo discrepancias en 46 casos (59,7%). En los mismos tres pacientes que en el apartado anterior (ID 4, 25, 67) ninguna de las dos concordó con el patrón oro.

Únicamente en un paciente (ID 20) la TC detectó el estadio verdadero con respecto a la PET/TC DA, al igual que en el apartado anterior. En el resto de los casos fue la PET/TC DA la que concordó con el patrón oro. Esta técnica sobreestadificó a 5 pacientes e infraestadificó correctamente a 37 pacientes con respecto a la TC ($p < 0,001$), siendo el porcentaje de reestadificación correcta del 54,5% de los pacientes con respecto a la TC.

Las causas de la correcta valoración fueron globalmente las mismas que en el caso de la PET/TC DB.

5.5.3. PET EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL

5.5.3.1. PET frente al patrón oro

La PET concordó con el patrón oro en la determinación del estadio en el 53,8% de los pacientes (58 de 108 pacientes), un porcentaje algo menor que el de la TC. La distribución de los datos no permitió obtener el índice k ni el test de simetría para el total de los pacientes. Esto es debido a que en 12 casos (11,1%) la PET fue negativa por ausencia de captación de ^{18}F FDG (Tabla 17) (Figuras 17A, B, C), siendo 8 de ellos estadio IV verdadero, y la causa más frecuente de esta negatividad fue la ausencia de detección de infiltración de la MO (7 casos). De estos 12 casos, 6 fueron de curso clínico indolente, 5 agresivos y uno fue un LH. Concretamente, de los 3 casos de LF, uno era de curso agresivo (grado 3) y los otros dos indolentes. Por tanto, la PET fue negativa en el 22,2% (6 de 27) de los LNH indolentes y en el 10,2% (5 de 49) de los LNH agresivos. De los 108 pacientes, la PET fue positiva en el 100% de LDCGB, 97% de LH, 80% de los LF y de los LLCP, 75% de los L. de células del manto y 50% de los LZM.

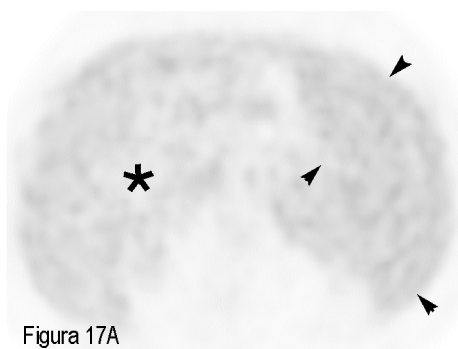


Figura 17A

Si excluimos los 12 pacientes negativos, el índice k entre el patrón oro y la PET fue de 0,396 ($p < 0,001$).

Hubo 4 pacientes en los que la PET determinó correctamente un estadio IV pero por afectación extranodal errónea, sin detectar la verdadera causa de estadio IV que fue la infiltración medular.

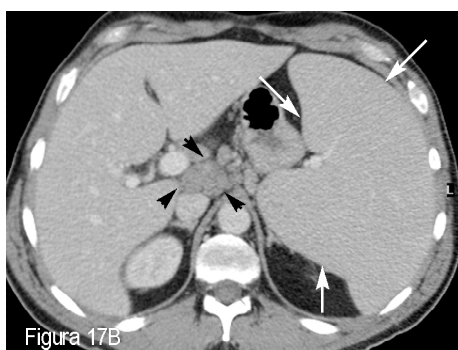


Figura 17B

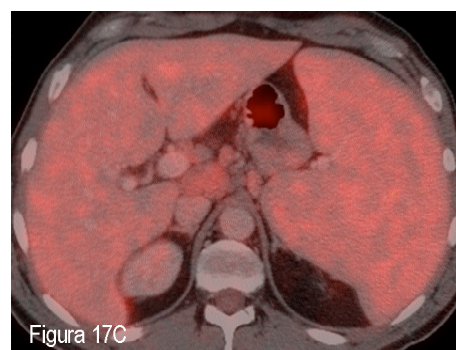


Figura 17C

Figura 17: Paciente con LZM esplénico (ID 48) en la estadificación inicial. **A:** PET axial con discreta hipercaptación de ^{18}F FDG difusa homogénea en la teórica localización de hígado (asterisco) y bazo (puntas de flecha), interpretada como fisiológica. **B:** TC axial en el que se identificó esplenomegalia interpretada como linfomatosa (flechas), así como adenopatías en la región del tronco celiaco (puntas de flecha), con criterios patológicos, confirmadas como linfomatosas en el patrón oro. **C:** PET/TC DA axial en la que se observaron los mismos hallazgos que en la TC, sin focos de hipercaptación de ^{18}F FDG, lo que demostró la ausencia de avidéz de este linfoma por la misma, constituyendo pues un FN de la PET.

La tendencia fue a una infravaloración del estadio, lo que ocurrió en 35 de los 108 pacientes (32,4%), un porcentaje algo menor que con la TC. De nuevo, la causa más frecuente de la infravaloración fue la ausencia de detección de infiltración de la médula ósea (en 16 pacientes).

En 15 pacientes (13,9%) se produjo una sobrevaloración del estadio. La causa fundamental de esto fueron datos equívocos por localización incorrecta o indeterminada de las captaciones de ^{18}F FDG, concretamente 3 casos de FP por supuesta captación pulmonar que en realidad correspondía a captación fisiológica o no linfomatosa de la pared torácica muscular (Figuras 18A, B, C), 2 por captación intestinal fisiológica y el resto por localización incorrecta en otras áreas anatómicas. Además hubo 4 casos FP de MO (3 LH y un LDCGB).

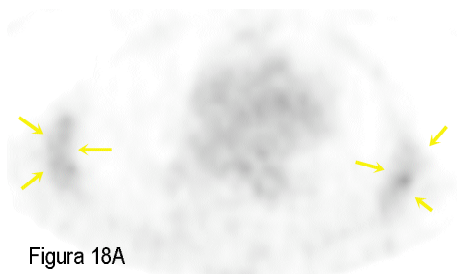


Figura 18A



Figura 18B

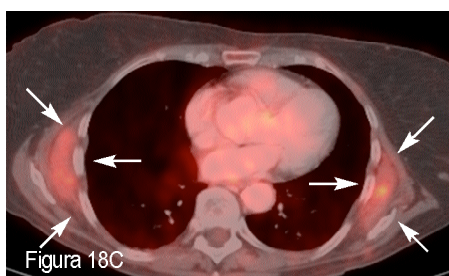


Figura 18C

Figura 18: Paciente con LHcEN (ID 9) en la estadificación inicial. **A:** Imagen de PET axial en la que se observa hipercaptación de ^{18}F FDG moderada bilateral en la periferia del tórax, que se interpretó como de localización pulmonar (flechas). **B:** Imagen de TC en la que no se aprecian alteraciones pulmonares ni pleurales. **C:** Imagen de PET/TC DA en la que se localizan con precisión los focos de hipercaptación (flechas), que corresponden a la musculatura de la pared torácica (músculos serratos), que, dada la edad del paciente (23 años) probablemente sea secundaria a hipertrofia de los mismos, descartándose, por tanto, infiltración linfomatosa pulmonar o de la pared torácica.

TABLA 17. Casos de PET con resultado negativo frente al patrón oro en la estadificación inicial.

ID	HISTOLOGIA OMS, CLÍNICA	ESTADIO PATRÓN ORO	CAUSA DE ESTADIO IV
14	LLCP, I	IV	MO, SP
15	LZM esplénico, I	IV	MO,SP
48	LZM esplénico, I	IV	MO

51	L. de células del manto, A	IV	MO,SP, gástrico y pleura
60	LZM esplénico, A	IV	SP
65	LF, I	II	
72	LZM nodal, A	IV	MO,SP
85	LF, I	II	
94	LHcEN	II	
101	LF, A	I	
104	LZM esplénico, A	IV	MO
114	L. linfoplasmocítico, I	IV	MO

I, indolente; A, agresivo.

5.5.3.2. PET frente a la PET/TC DB

La concordancia en la estadificación entre la PET y la PET/TC DB incluyendo los casos negativos ocurrió en 65 de 108 pacientes (60,2%). La distribución de los datos no permitió hacer una valoración estadística con obtención del índice k ni del test de simetría.

Comparando la PET/TC DB con la PET, la primera sobreestadió correctamente a 16 pacientes (14,8%) e infraestadió a 11 (10,2%), estadificando por tanto correctamente al 25% con respecto a la PET. Aunque no se obtuvo el test de simetría, el hecho de que ambos porcentajes sean parecidos orienta a que no hubo una tendencia a la sobrevaloración significativamente mayor que a la infravaloración.

La PET sobreestadió correctamente con respecto a la PET/TC DB a 3 pacientes (2,8%) e infraestadió a 1 (0,9%), estadificando pues correctamente al 3,7%.

En el resto de casos discordantes entre ambas técnicas ninguna de las dos concordó con el patrón oro.

La mayoría de los casos correctamente sobreestadiados por la PET/TC DB lo fueron por una correcta localización anatómica de la enfermedad, fundamentalmente extranodal. La mayoría de los infraestadiados lo fueron por exclusión de FP de la PET tanto en casos de incorrecta localización de captaciones en estadios localizados que se confundieron con ade-

nopatías como de captaciones extranodales, que en su mayoría habían sido atribuidas por la PET a infiltración pulmonar (5 casos) y en menor número a afectación de MO, intestino, tiroides e hígado.

Los casos correctamente sobreestadificados con la PET fueron el ID 53, LHcEN y el ID 59, LLCp (ambos FP de la PET para hígado, pero que determinó correctamente el estadio IV verdadero, que lo fue por infiltración de SP y MO respectivamente), ID 69, LF (FP para intestino, aunque acertó el estadio IV porque ninguna técnica de imagen detectó la afectación de MO). El único caso correctamente infraestadificado por la PET fue el ID 16, LDCGB, FP de la PET/TC DB para infiltración ósea.

Estos datos condicionarían un cambio correcto en el tratamiento según la PET/TC DB en 15 pacientes (13,9%) y según la PET únicamente en 1 paciente (0,9%), el ID 16, en el que hay paso de estadio IV a I verdadero, dado que en los otros tres pacientes el cambio de estadio sería de III a IV, ambos avanzados.

5.5.3.3. PET frente a la PET/TC DA

La concordancia en la estadificación inicial entre la PET y la PET/TC DA ocurrió en 57 de 101 pacientes (56,4%). La distribución de los datos tampoco permitió hacer una valoración estadística con obtención del índice k ni del test de simetría.

Las discordancias de la PET con la PET/TC DA afectaron a 44 de 101 pacientes (43,6%), en 12 de los cuales la PET fue negativa. En 10 casos ninguna de las dos técnicas concordó con el patrón oro.

En 4 casos (4%) la PET estadificó correctamente (ID 16, 53, 59, 69), aunque únicamente en un caso (1%) modificó el tratamiento al pasar de estadio IV a estadio I verdadero (ID 16).

En 30 casos (29,7%) la PET/TC DA estadificó correctamente con respecto a la PET, sobreestadificando a 17 pacientes e infraestadificando a 13, y produciendo un cambio en el manejo en 16 (15,8%), un porcentaje algo superior al obtenido con la PET/TC DB. Los casos discordantes coincidieron prácticamente con los de la PET/TC DB añadiendo el caso ID 24, linfoma periférico de células T, en el que tanto la TC como la PET/TC DA detectaron, gracias a la administración de ⁶⁷Ge, infiltración hepática, demostrando un estadio IV verdadero, mientras que la PET y la PET/TC DB lo categorizaron erróneamente como estadio III. El otro caso fue el ID 23, LHcEN, en el que la PET/TC DA detectó correctamente afectación de una adenopatía en el hilio esplénico (estadio III verdadero frente a II de la PET/TC

DB, PET y TC). En el ID 60 la PET/TC DB concordó erróneamente con la PET (negativa), mientras que la PET/TC DA asignó erróneamente un estadio I frente al estadio IV verdadero. Hubo dos casos discordantes entre PET/TC DB y PET a los que no se realizó PET/TC DA (ID 57 e ID 70).

Las causas de la estadificación correcta con PET/TC DA fueron esencialmente las mismas que para la PET/TC DB, a excepción de los casos anteriormente descritos.

5.5.4. PET EN LA REESTADIFICACIÓN

5.5.4.1. PET frente al patrón oro

Al final del tratamiento, la PET concordó con el patrón oro en el 70,6% de los pacientes (60 de 85) ($k=0,369$ con $p<0,001$), evidenciándose una sobrevaloración del estadio en el 22,5% (19 pacientes), estadísticamente significativa ($p=0,015$). De hecho, de los 67 pacientes con respuesta completa, la PET detectó erróneamente persistencia de enfermedad en 16 (18,9%), atribuyendo un estadio IV a 5 de ellos (2 FP para MO, y uno respectivamente para intestino, pulmón y afectación cutánea). La causa más frecuente de sobreestadificación fue la detección de captación baja-moderada en adenopatías no tumorales (en 11 pacientes).

5.5.4.2. PET frente a la PET/TC DB

Hubo concordancia entre la PET y la PET/TC DB en el 78,9% de los pacientes (67 de 85) ($k=0,576$ con $p<0,001$). De entre los 18 casos discrepantes entre la PET/TC DB y la PET, la primera coincidió con el patrón oro en 17 (20%), lo que demuestra su superioridad en cuanto a exactitud en la reestadificación. El único caso discordante con el patrón oro (ID 20, LDCGB) lo fue para ambas técnicas, dado que el paciente mostró una respuesta parcial pasando de un estadio IV verdadero a estadio I, pero fue erróneamente categorizado como persistencia de estadio IV por captación residual parotídea en PET y de estadio III en PET/TC DB por adenopatías hipercaptantes persistentes, confirmándose como patológicas únicamente las inguinales.

Doce pacientes casos (14,1%) fueron correctamente infraestadificados con la PET/TC DB con respecto a la PET (según test de McNemar, $p=0,096$), siendo la causa más frecuente la exclusión de los FP de la PET sobre todo por captaciones residuales bajas-medias en adenopatías predominantemente cervicales y/o torácicas. Dentro de los 5 casos (5,9%) correctamente sobreestadificados por la PET/TC DB, 4 lo fueron por correcta detección de afectación residual extranodal (2 en bazo, 1 en riñón y pleura y otro en intestino, aunque este

último fue un FP porque la verdadera afectación era del hígado).

5.5.4.3. PET frente a la PET/TC DA:

La concordancia entre la PET y la PET/TC DA ocurrió en el 77,9% de los pacientes para la reestadificación (60 de 77) ($k=0,557$ con $p<0,001$). De los 17 pacientes discordantes, de nuevo la PET/TC DA coincidió con el patrón oro en la reestadificación de 16 de ellos. Únicamente hubo un paciente en el que ninguna de las dos técnicas identificó el estadio verdadero, el ID 20 (mismo paciente que en el caso de la PET/TC DB). La PET/TC DA sobreestadió correctamente a 4 pacientes (5,2%) e infraestadió correctamente a 12 (15,9%) con respecto a la PET (según test de McNemar, $p=0,049$). Globalmente, las causas de la correcta estadificación con respecto a la PET fueron las mismas que para el caso de la PET/TC DB.

A modo de resumen, los resultados más representativos se recogen en la Tabla 18.

TABLA 18. Concordancia de las técnicas de imagen con el patrón oro en la estadificación y reestadificación de los pacientes.

		TC	PET	PET/TC DA	PET/TC DB
ESTADIFICACIÓN	CONCORDANCIA GLOBAL (%)	60,4 $p<0,001$	53,8 p NC	79,2 $p<0,001$	77,8 $p<0,001$
	SOBREESTADIFICACIÓN INCORRECTA (%)	2	13,9 (mala localización)	4 (MO)	3,7 (MO)
	INFRAESTADIFICACIÓN INCORRECTA (%)	36,6 $p<0,001$ (MO y órganos sólidos)	32,4 p NC (MO)	16,8 $p=0,007$ (MO)	18,5 $p=0,003$ (MO)
REESTADIFICACIÓN	CONCORDANCIA GLOBAL (%)	39 $p<0,001$	70,6 $p<0,001$	93,5 p NC	90,6 $p<0,001$
	SOBREESTADIFICACIÓN INCORRECTA (%)	54,5 $p<0,001$ (adenopatías residuales)	22,5 $p=0,015$ (adenopatías hipercaptantes y mala localización)	6,5 p NC (adenopatías hipercaptantes)	8,2 $p=0,070$ (adenopatías hipercaptantes)
	INFRAESTADIFICACIÓN INCORRECTA (%)	6,5	7	0	1,2

Entre paréntesis la causa más frecuente. NC, no calculada.

5.6. COMPARACIÓN DE LA PET/TC DB CON LA PET/TC DA EN LA ESTADIFICACIÓN Y REESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA: ANÁLISIS DE LAS DISCREPANCIAS

5.6.1. ESTADIO AL DIAGNÓSTICO

En la determinación del estadio al diagnóstico, hubo concordancia en el 97% de los casos entre ambas técnicas ($p < 0,001$), con 3 únicos casos discordantes, en dos de los cuáles la PET/TC DA sobreestadió correctamente con respecto a la PET/TC DB. Se trató del ID 23, LHcEN, estadio III por adenopatía mesentérica patológica que la DB no detectó por baja resolución anatómica, y del ID 24, linfoma T periférico, estadio IV por infiltración hepática detectada con la TC y la PET/TC DA gracias a la administración de civ. El tercer caso fue el ID 60, LZM esplénico, negativo con la PET/TC DB dado que no detectó enfermedad, y clasificado incorrectamente como estadio IE por la PET/TC DA.

5.6.2. ESTADIO AL FINAL DEL TRATAMIENTO

En la determinación del estadio al final del tratamiento, únicamente se observó un caso discordante de entre los 77 estudiados con ambas técnicas (concordancia del 98,7%, $k=0,970$, $p < 0,001$). Se trató del ID 62, linfoma linfoblástico T, en el que la PET/TC DA diagnosticó correctamente la hipercaptación cutánea como de causa inflamatoria (bartholinitis), mientras que la PET/TC DB lo atribuyó a infiltración linfomatosa por baja resolución anatómica y dificultad en la localización exacta (Figura 12). No hubo por tanto diferencias significativas entre ambas técnicas.

5.6.3. REGIONES EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL

Por localizaciones, en el momento de la estadificación inicial no se observaron discordancias entre ambas técnicas en la región cervical ($k=1$; $p < 0,001$).

Hubo un caso discrepante en la región torácica (ID 72), indeterminado con PET/TC DA y considerado VP con PET/TC DB ($k=0,977$; $p < 0,001$).

En la región abdomino-pélvica hubo dos casos discordantes ($k=0,959$; $p < 0,001$), ambos correctamente clasificados con la PET/TC DA y erróneamente con DB: ID 23, LHcEN, donde la PET/TC DA detectó una adenopatía mesentérica patológica con captación moderada de ^{18}F FDG, no detectadas por falta de resolución anatómica con la técnica de dosis baja.

Esto además contribuyó a la modificación del estadio, pasando de un estadio II en PET/TC DB a estadio III verdadero y en PET/TC DA. El otro caso fue un linfoma blástico de células NK, ID 115, donde la PET/TC DB determinó erróneamente afectación ganglionar de la cadena ilíaca derecha por confusión con ^{18}F FDG del interior del uréter. En este caso el estadio no se modificó (estadio IV por infiltración ósea y de MO).

En la región extranodal observamos un caso discordante, correspondiente a un LZM esplénico (ID 60), en el que la PET/TC DA diagnosticó infiltración renal que se demostró posteriormente como oncocitoma ($k=0,978$; $p<0,001$). Por tanto, aunque detectó afectación extranodal, no fue un VP. Además, ninguna de las dos modalidades de PET/TC determinó correctamente el estadio, puesto que era un estadio IV verdadero por infiltración de sangre periférica, categorizado en IE por PET/TC DA y sin signos de enfermedad en PET/TC DB. En 3 pacientes, la infiltración linfomatosa del intestino delgado, estómago y páncreas, que era dudosa con PET/TC DB, se determinó correctamente con PET/TC DA, si bien el estadio clínico no se modificó en ninguno de los 3 dado que la PET/TC DB sí detectó afectación extranodal en otros órganos. (Figura 19A, B, C, D)

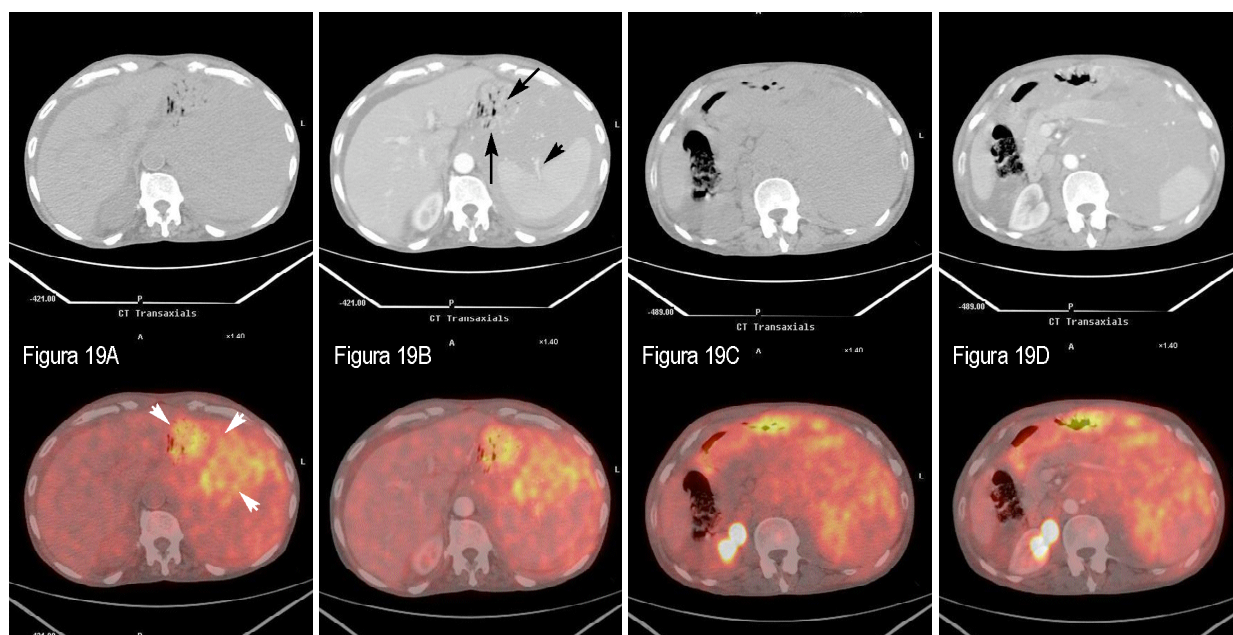


Figura 19: Paciente con linfoma de células del manto (ID 96) en la estadificación inicial. **A:** TC DB (arriba) y PET/TC DB (abajo) axiales donde se observa ocupación abdominal por masa de partes blandas homogénea (puntas de flecha), con captación tenue de ^{18}F FDG, a la altura de la cámara gástrica, pero sin poder delimitar adecuadamente su organodependencia. **B:** Misma imagen de TC DA y PET/TC DA, donde, gracias a la mayor resolución anatómica y a la delimitación de las estructuras vasculares, se observa infiltración de la pared gástrica (flechas) y de los vasos esplénicos (puntas de flechas). **C:** TC DB y PET/TC DB axiales donde se observa masa de partes blandas sin ser posible determinar su localización anatómica exacta. **D:** TC DA y PET/TC DA axiales que muestran la infiltración del cuerpo y cola de páncreas y englobamiento del bazo.

5.6.4. REGIONES EN LA REESTADIFICACIÓN

Al final del tratamiento, la concordancia por regiones entre ambas técnicas fue también muy buena.

En la región cervical observamos dos casos discordantes ($k=0,894$; $p<0,001$): LDCGB, ID 105, VN con PET/TC DA y FP con DB, con captación supraclavicular derecha del plexo braquial que la DB consideró como adenopatías dada su menor resolución anatómica, e ID 38, LHcEN, con adenopatías yugulares con captación moderada de 18 FDG, que fueron reactivas, sin repercusión sobre el estadio.

No hubo discordancias en la región nodal torácica.

En la región abdomino-pélvica hubo un caso discordante ($k=0,926$; $p<0,001$) FN con la PET/TC DB que fue el ID 2, LDCGB, con adenopatías mesentéricas no captantes que captaban en el estudio inicial, y que a pesar de eso aún presentaban infiltración linfomatosa como se comprobó en posteriores controles.

En la región extranodal hubo un caso discordante ($k=0,935$; $p<0,001$), el ID 62, linfoma linfoblástico T, donde la PET/TC DB indicó afectación cutánea que correspondió según el patrón oro y la PET/TC DA a bartholinitis. Esto hizo que se clasificara erróneamente dentro de un estadio IV cuando existía una respuesta completa.

5.7. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR EN LA LECTURA DE TC, PET Y PET/TC

Se realizó una doble lectura independiente de la mitad de los estudios seleccionados al azar. Tanto para la determinación del estadio como para la detección de regiones afectadas por linfoma, la menor variabilidad interobservador fue para la técnica PET/TC. Los resultados están recogidos en la Tabla 19.

TABLA 19. Variabilidad interobservador de las diferentes técnicas en la determinación del estadio y de la afectación linfomatosa por regiones.

		TC	PET	PET/TC DB	PET/TC DA
ESTADIO	%	68,8	62,5	96,9	96,9
	k	0,601	0,536	0,957	0,957

CERVICAL	%	96,9	93,8	96,9	100
	k	0,920	0,834	0,920	1
TORACICA	%	84,4	90,6	96,9	100
	k	0,685	0,813	0,920	1
ABDOMINO PELVICA	%	84,4	96,9	96,9	100
	k	0,688	0,932	0,932	1
EXTRANODAL	%	87,5	71,9	96,9	96,9
	k	0,724	0,390 (p=0,027)	0,932	0,932

%, porcentaje de concordancia; $p < 0,001$ si no especificado otro valor.

5.8. INFILTRACIÓN LINFOMATOSA DE LA MO

Como hemos referido en el estudio descriptivo, el patrón oro, basado en la biopsia, detectó infiltración de la MO en 35 de los 108 pacientes de nuestra serie (32,4%). La clasificación histológica fue de 7 casos de LZM esplénico (1 de curso agresivo y el resto indolentes), 6 LF (5 de ellos indolentes, 1 agresivo), 5 LDCGB (agresivos), 5 LLCP (indolentes), 4 LHcEN, 4 linfomas de células del manto (3 agresivos y 1 indolente), 1 L. T periférico (agresivo), 1 LZM nodal (agresivo), 1 linfoma linfoplasmocítico (indolente), 1 L. linfoblástico de células NK (agresivo). Desde el punto de vista clínico, 18 eran LNH de curso indolente y 13 agresivos. Cuatro eran LH.

La PET y la PET/TC detectaron correctamente afectación en 11 pacientes pero no en 24. De estos 24 FN, 13 presentaban LNH de curso indolente (54,2%), 8 de ellos con ausencia o muy baja captación de ^{18}F FDG, y el resto (45,8%) LH o LNH agresivos.

Además se observaron 7 casos FP para la PET (6,5%) y 4 de ellos también para la PET/TC (3,7%). Se trataba para la PET de 4 LHcEN (ID 38, ID 50, ID 54, ID 90), 2 LDCGB (ID 4, ID 78) y 1 linfoma de Burkitt (ID 1). Dos LDCGB (ID 4, 78) y 2 LHcEN (ID 38, 50) fueron falsamente positivos con ambas técnicas. En todos ellos no se detectó infiltración de

la MO según el patrón oro ni en el seguimiento realizado. Un caso (ID 54) FP con PET fue correctamente detectado por PET/TC por presentar captación de la columna vertebral de carácter degenerativo, confirmado por RM (Figura 20). Otros dos casos (ID 1, 38) mostraron anemia en la analítica, pero la biopsia detectó celularidad normal para la edad. Hubo otros dos casos (ID 4, 50) con discreta hiper celularidad (60% y 70% respectivamente) en la biopsia de MO. En el resto de los casos no se detectaron alteraciones por otras técnicas.

Por tanto, la S, E, VPP, VPN y EX de la PET para la detección de infiltración de la MO en la estadificación inicial, con IC 95%, fue respectivamente del 31,4% (IC 18,6%-48%), 90,4% (IC 81,5%-95,3%), 61,1% (IC 38,6%-79,7%) 73,3% (IC 63,4%-81,4%) y 71,3% (IC 62,1%-79%). Para la PET/TC fueron del 31,4% (IC 18,6%-48%), 94,5% (IC 86,7%-97,8%), 73,3% (IC 48%-89,1%), 74,2% (IC 64,5%-82%) y 74,1% (IC 65,1%-81,4%) respectivamente. La S fue superior en el subgrupo de LNH agresivos y LH (35,3%) que en el subgrupo de LNH indolentes (27,8%), aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

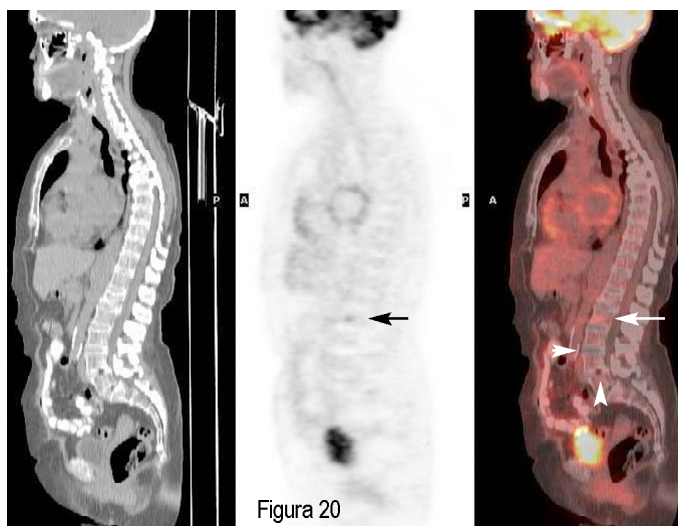


Figura 20: Paciente con LHcEN (ID 54) en la estadificación inicial. Imágenes sagitales de TC, PET y PET/TC DA respectivamente en las que se aprecia un foco de captación de ^{18}F FDG en un cuerpo vertebral lumbar en PET (flecha), que se localiza en L2 en TC y PET/TC (flecha). En el resto de las vértebras se observan cambios óseos degenerativos en las imágenes de TC y PET/TC (puntas de flecha), lo que sugirió dicha etiología de la captación, que se confirmó con RM.

La PET y la BMO mostraron concordancia en la estadificación inicial en 77 pacientes (71,3% del total), concretamente en 11 de los 35 positivos (31,4% de los afectados) y en 66 de los 73 negativos (90,4% de los sanos). Ambas técnicas mostraron discordancia en 31 pacientes (28,7%), de los que 7 fueron positivos para PET pero negativos en la BMO y 24 fueron FN en PET confirmados como positivos con la BMO.

Al final del tratamiento, la MO presentaba infiltración según el patrón oro únicamente en 1 paciente (ID 85, LF) que fue correctamente detectado con PET y PET/TC. Sin embargo, se detectaron 2 casos FP con PET: 2 LDCGB, el ID 30, que presentaba una respuesta completa, y el ID 4, FP tanto con la PET como con la PET/TC, que ya había sido FP en el estu-

dio inicial. La S y VPN fueron del 100% para ambas técnicas, mientras que la E y VPP fueron para la PET del 97,6% y 33,3% respectivamente y para la PET/TC del 98,8% y 50% respectivamente, si bien estos estadísticos deben ser valorados con cautela dada la existencia de únicamente un caso VP.

5.9. HALLAZGOS INCIDENTALES

Se observaron lesiones incidentales clínicamente relevantes que requirieron tratamiento específico en 6 pacientes con la TC y con la PET/TC DA, atribuibles al uso de civ y 2 de ellas también a la mayor resolución anatómica de la técnica con respecto a la de DB. Estos hallazgos incluyeron: trombosis venosa profunda (TVP) (n=2) (Figura 21), aneurisma intracranial de arteria carótida interna (n=1) (Figura 22A y B), pielonefritis (n=1), oncocitoma renal (n=1) (Figura 23A y B) e inflamación de las glándulas de Bartholino (n=1). De todas ellas, únicamente la bartholinitis fue detectada en el estudio de reestadificación, mientras que el resto lo fue en el estudio de estadificación inicial.

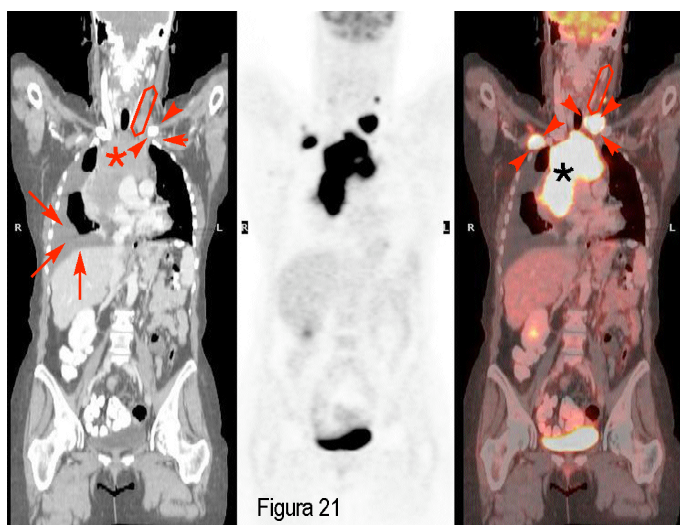


Figura 21: Paciente con LDCGB (ID 45) en la estadificación inicial. **A:** Imagen de TC DA con civ coronal donde se aprecia masa *bulky* mediastínica (asterisco) asociada a derrame pleural derecho (flechas) y grandes adenopatías cervicales y torácicas (puntas de flecha). En la región cervical izquierda llama la atención la ausencia de repleción con civ de la vena yugular interna izquierda, que se diagnosticó como trombosis de la misma (elipse). **B:** Imagen de PET coronal correspondiente en la que se observa hiper captación de ^{18}F FDG en la región mediastínica, así como en adenopatías cervicales y torácicas. Nótese cómo el derrame pleural y la trombosis venosa no son evidentes. **C:** Imagen de PET/TC DA, que muestra la avidez de la masa *bulky* (asterisco) y de las adenopatías (puntas de flecha) por la ^{18}F FDG, demostrándose también la ausencia de captación de ^{18}F FDG por parte del derrame pleural así como la trombosis de la vena yugular izquierda (elipse).

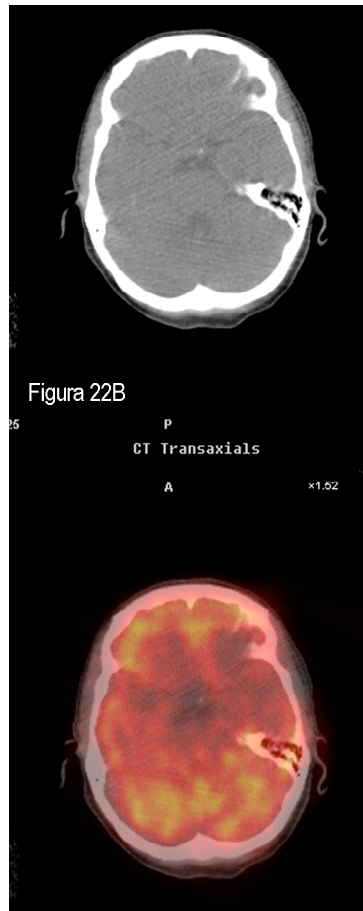
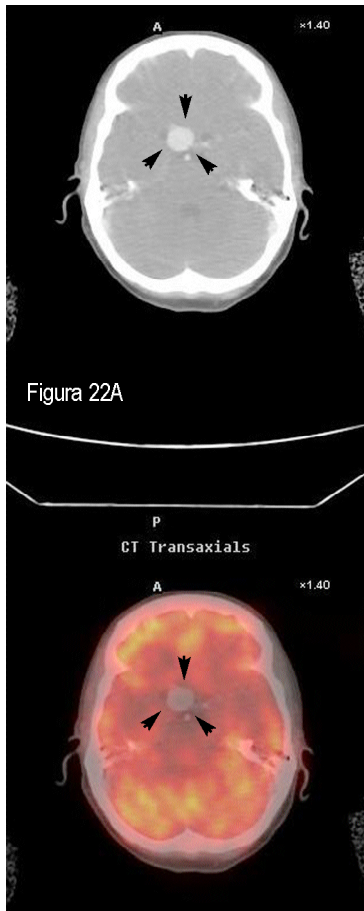


Figura 22: Paciente con LZM esplénico (ID 91) en la estadificación inicial. **A:** Imágenes axiales de TC DA con civ (arriba) y PET/TC DA (abajo) a la altura del polígono de Willis, donde se observa imagen redondeada replecionada de contraste en relación con aneurisma de carótida interna derecha supraclinoidea (puntas de flecha). **B:** Imágenes axiales de TC DB sin civ y PET/TC DB que muestran cómo dicho aneurisma pasa desapercibido debido a la ausencia de civ. El aneurisma se confirmó con angio-RM y angiografía convencional, y fue embolizado con éxito posteriormente.

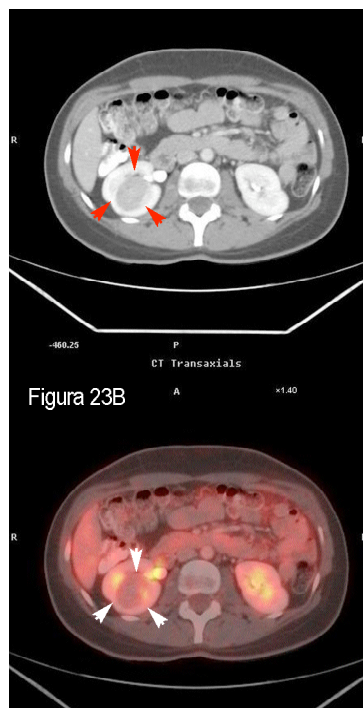
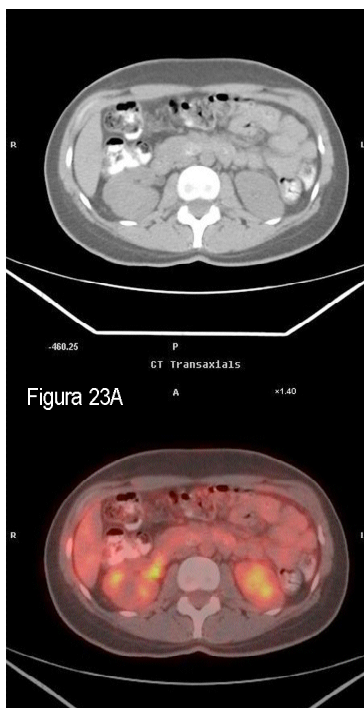


Figura 23: Paciente con LZM esplénico (ID 60) en la estadificación inicial. **A:** Imágenes axiales de TC DB sin contraste (arriba) y PET/TC DB, a la altura de ambos riñones, en las que no se observan signos de patología. **B:** Imágenes correspondientes de TC DA con civ axial (arriba) y PET/TC DA (abajo) en las que se aprecia una masa en el interior del riñón derecho (puntas de flecha), hipocaptante tanto de civ como de ^{18}F FDG. La lesión se extirpó quirúrgicamente y la histología reveló que se trataba de un oncocitoma renal.

6. DISCUSIÓN

Una de las mayores dificultades a la hora de validar los hallazgos de imagen en pacientes con linfoma es la multitud de sitios de posible afectación tumoral. En muchos casos de enfermedad diseminada, no sería práctico ni ético analizar histológicamente todas las anomalías detectadas por los métodos de diagnóstico por imagen. Del mismo modo, puede ser difícil, si no imposible, excluir enfermedad en sitios sin aparentes anomalías, puesto que la biopsia de áreas anatómicamente normales tampoco es viable ni ética. Además, debido a la naturaleza indolente de muchos linfomas, la ausencia de progresión tras un periodo limitado de seguimiento no indica necesariamente la curación. En consecuencia, la capacidad diagnóstica de la PET/TC en la estadificación y reestadificación de los linfomas es difícil de validar.⁷³ De hecho, a pesar de la progresiva implantación en nuestros hospitales de esta nueva técnica, en la actualidad los estudios existentes en la literatura son escasos, siendo aún menor el número de los que son prospectivos, metodológicamente adecuados y con un seguimiento a largo plazo que permitan valorar el papel de la PET/TC en el manejo diagnóstico de los linfomas. No hay por tanto todavía datos concluyentes para el establecimiento de un consenso en cuanto a su utilización.

En este estudio, hemos tenido como objetivo validar prospectivamente la técnica PET/TC en la estadificación y reestadificación de los pacientes con linfoma. Asimismo, hemos comparado dos protocolos técnicos con diferentes parámetros para determinar cuál es el más adecuado a la hora de valorar a dichos pacientes.

6.1. PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL DE LOS LINFOMAS

6.1.1. ESTADIFICACIÓN CON PET/TC DB

En nuestro estudio observamos una concordancia “buena” entre la PET/TC DB y el patrón oro en la estadificación inicial con estadificación correcta del 77,8% de los pacientes por la PET/TC DB.

La S, E, VPP, VPN y EX para las regiones ganglionares fueron todas ellas iguales o superiores al 94,9%, alcanzando incluso el 100% la S y VPN en el caso de la región nodal torácica, aunque para la región extranodal los valores fueron algo menores. Esto podría ser explicado por la existencia en nuestra serie de un mayor número de FN que para el resto de regiones ganglionares, debidos en su mayoría a afectación esplénica y medular no detectadas. No obstante, al contrario de lo que podría pensarse, la mayoría de estos linfomas tenían avidez por la ¹⁸F¹⁸FDG, siendo únicamente 3 de ellos no captantes (ID15, 60, 114).

En el **análisis por regiones**, nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Steinert y cols.¹¹⁶ y Schaeffer y cols.¹¹⁷ en cuanto a elevada S, mayor en la región nodal que extranodal, aunque estos autores obtienen una E del 100%. Esta mayor E podría ser debida a que en nuestra serie el porcentaje de casos sin enfermedad extranodal fue escaso (30,6%) y a que, a diferencia de Schaeffer y cols., valoramos la estadificación y la reestadificación de manera independiente.

En el **análisis de los pacientes por estadios** con PET/TC DB, nuestros datos se corresponden también en gran medida con los de la literatura. En un estudio retrospectivo de 73 pacientes con linfoma, Allen auerbach y cols.⁶⁰ detectan una exactitud global de la PET/TC DB del 93%. No obstante, el hecho de utilizar 120 mAs en lugar de 80 mAs y de la inclusión de pacientes para estadificación y reestadificación, podría ser una causa de tan alto estadístico. Fuertes y cols.,¹²³ en su estudio de pacientes con LDCGB, observan una S del 95% y una E del 97,4% para la PET/TC. Sin embargo, sus resultados no son completamente comparables con los nuestros, puesto que nuestra población de linfomas es heterogénea, siendo algunos hipocaptantes de ¹⁸FDG y además en su estudio no detallan ni la intensidad de corriente utilizada ni si ha habido o no administración de civ.

Es importante destacar que, en nuestro trabajo, el porcentaje de estadificación correcta alcanzó o superó el 80% en el caso de los **linfomas más prevalentes**, los cuáles, como se ha descrito en la literatura,^{27,98,105} muestran normalmente avidez por la ¹⁸FDG, estando este dato en mayor concordancia con los resultados de Fuertes y cols.¹²³

Sin embargo, en **linfomas menos prevalentes** como el LLCP y el LZM, el porcentaje de estadificación correcta fue del 40-50%, si bien estos resultados deben interpretarse con cautela porque el número de casos era escaso. Aunque un porcentaje importante de éstos fue negativo con la PET al no mostrar avidez por la ¹⁸FDG, únicamente uno fue negativo con la PET/TC DB, dado que el resto fueron infraestadificados pero no completamente negativos gracias a la detección de adenopatías abdominales y/o esplenomegalia por el componente de TC de la PET/TC. Este hallazgo plasma la superioridad de la PET/TC con respecto a la PET en estos casos. Nuestros resultados se asemejan a los de estudios como los de Elstrom y cols.¹⁰⁷ y Karam y cols.,¹¹⁴ quienes refieren que sólo el 67% de los LZM y 40-50% de los LLCP muestran avidez por la ¹⁸FDG. De la misma manera, en un estudio de 11 pacientes con LLCP¹⁰⁹ la PET identificó un 58% menos de regiones ganglionares afectadas que la TC.

Analizando pormenorizadamente nuestros datos, observamos una **infravaloración** estadís-

ticamente significativa del estadio por la PET/TC DB, concretamente en el 18,5% de los pacientes, con repercusión sobre el manejo terapéutico en el 7,4%. La infravaloración tuvo como causa más frecuente la ausencia de detección de infiltración de la MO. La PET/TC DB sobrevaloró únicamente a 4 pacientes con respecto al patrón oro, con repercusión sobre el tratamiento en 3 de ellos (2,8%), siendo también la causa más frecuente la detección errónea de infiltración de MO. Por tanto, globalmente, los hallazgos de la PET/TC DB producirían un manejo incorrecto del 10,2% de los pacientes. No hemos encontrado en la literatura revisada artículos que nos permitan realizar un estudio comparativo de estos porcentajes, puesto que en la mayoría de los estudios se compara la PET/TC con la TC o la PET, pero no con un patrón oro definido de forma prospectiva.

6.1.1.1. PET/TC DB frente a TC

La precisión diagnóstica de la PET/TC DB en la estadificación inicial fue mayor que la de la TC.

Como hemos referido, la TC concordó con el patrón oro en el 60,4% de los pacientes para la estadificación inicial, siendo el porcentaje de pacientes erróneamente infraestadificados muy superior al de la PET/TC DB (36,6%), aunque la causa más frecuente fue también la ausencia de detección de infiltración medular. La PET/TC DB asignó correctamente estadios superiores al 18,8% e inferiores al 2% de los pacientes con respecto a la TC, con un cambio correcto en el tratamiento en el 11,9%. Las causas más frecuentes de la correcta sobreestadificación por la PET/TC DB fueron la correcta detección de enfermedad extranodal, sobre todo de la MO. La detección de infiltración linfomatosa en adenopatías anatómicamente normales que contribuyera a cambio en el estadio fue poco prevalente en nuestra serie, ocurriendo únicamente en 2 casos de LH. La TC modificó correctamente el estadio con respecto a la PET/TC DB únicamente en el 5% de los pacientes, por correcta detección de infiltración hepática y por eliminación de FP para MO y hueso, lo que produciría una modificación correcta del tratamiento en el 3% de los pacientes con respecto a la PET/TC DB. No obstante, proporcionó información clínicamente relevante en 5 pacientes.

En términos generales, coincidimos con la literatura en la **sobreestadificación correcta por la PET/TC DB con respecto a la TC**, con porcentajes que varían entre el 12,6%¹²⁷ y el 31,5%.¹¹⁸ Asimismo coincidimos en el porcentaje de modificación correcta del tratamiento gracias a la PET/TC DB, que oscila entre el 2,3%¹²⁷ y el 16%,¹¹⁷ sin superar este último porcentaje en ninguno de los estudios revisados.^{116,117,123,127} En la mayoría de los trabajos la TC modifica correctamente el tratamiento en un porcentaje de pacientes muy inferior,

entre el 3 y el 5%,^{116,117,127} al igual que en nuestro estudio. No obstante, la causa de la sobreestadificación correcta por la PET/TC DB suele ser la detección de hipercaptación de ¹⁸F¹⁸FDG en pequeñas adenopatías sin criterios patológicos por TC,^{118,123} mientras que en nuestro estudio es la detección de enfermedad extranodal no sospechada, aunque esta diferencia podría ser explicada porque en nuestra población el porcentaje de pacientes con enfermedad extranodal es muy superior al del resto de las series analizadas.^{118,123}

En la literatura observamos también la detección de **hallazgos adicionales** importantes gracias a la TC diagnóstica con civ, aunque algunos autores no los consideran lo suficientemente numerosos como para ampliar un estudio de PET/TC DB con una TC diagnóstica de forma rutinaria.^{118,127} Elstrom y cols.¹²⁷ en una población heterogénea de linfomas con mezcla de estadificación y reestadificación observan en 30 de 87 estudios discrepancias potencialmente clínicamente significativas entre la PET/TC DB sin civ y la TC diagnóstica, con cambio de estadio en el 12,6% y de tratamiento en el 2,3% gracias a la PET/TC DB, detectándose en un paciente un carcinoma rectal por dicha técnica. En el 5,7% la TC diagnóstica encontró hallazgos potencialmente significativos pero ninguno alteró el estadio ni se confirmó en el seguimiento. La lectura de la TC diagnóstica únicamente aporta en su estudio la detección de dos casos de TVP sobre una lectura doble de la PET/TC DB (componente de PET/TC y componente de TC DB de forma separada), lo que, en su opinión, permitiría obviar en la mayoría de los casos la TC diagnóstica. Una posible causa de las menores diferencias encontradas entre la TC diagnóstica y la PET/TC DB en ese trabajo en comparación con el resto^{116,117,123} es que transcurren 6 semanas entre la realización de la PET/TC DB y la de la TC, por lo que la enfermedad podría haber progresado. No obstante, los autores defienden que la doble lectura en lugar de una lectura única de la PET/TC DB podría obviar, en la mayoría de los casos, la TC diagnóstica.

6.1.1.2. PET/TC DB frente a PET

La precisión diagnóstica de la PET/TC DB en la estadificación inicial fue mayor que la de la PET aislada.

Como hemos descrito, los resultados de la PET en nuestra serie fueron peores que los de la TC y que los de la PET/TC, dado que estadificó correctamente sólo al 53,8% de los pacientes, con infraestadificación errónea del 32,4% y siendo la causa principal, como en el caso de la PET/TC DB y de la TC, la ausencia de detección de infiltración medular. Por otro lado, el porcentaje de casos erróneamente sobreestadificados con la PET fue muy superior al de la TC, concretamente del 13,9%. La causa fundamental de ésto fue la localización incorrec-

ta o indeterminada de los focos de hipercaptación de ^{18}F FDG, sobre todo extranodales.

Estos datos difieren de gran parte de los publicados, en los que se observa una superioridad de la PET sobre la TC, especialmente gracias a la detección de afectación de la MO y de infiltración tumoral en adenopatías de tamaño y forma normales.^{11,13,86,90,136-139} Por ejemplo, se recogen S y E de la PET en la estadificación del 86%-100%¹³⁶ y del 100%,¹¹ muy por encima de las de la TC (20%-83%¹³⁶ y 50%-83%¹¹). En una reciente revisión de la literatura acerca del papel de la PET en el manejo del linfoma,¹⁶ se refieren una S y E medianas de la PET del 93% y del 99% respectivamente, frente a las de la TC del 81% y del 93% respectivamente. De hecho, en el metaanálisis de Isasi y cols.¹⁴⁰ se analizan 20 estudios acerca del papel de la PET en la estadificación inicial del linfoma (únicamente 7 de ellos prospectivos) en los que 10 describen cambios en la estadificación gracias a la PET con sobreestadificación correcta en una mediana del 13,2% de los pacientes e infraestadificación del 7,5%. Es importante destacar que la mayoría de los estudios revisados en este metaanálisis comparan la PET con la TC, el ^{67}Ga y otros métodos de estadificación convencionales, incluyendo en algunos estudios el seguimiento clínico. No se analiza por tanto el porcentaje de pacientes erróneamente estadificados en comparación con un patrón oro prospectivamente definido. En los 17 estudios que Kirby y cols.¹⁶ revisan de pacientes con LH y LNH para la estadificación inicial, observan un porcentaje de pacientes sobreestadificados por la PET de entre el 2% y el 29% (mediana 12%), e infraestadificados de entre el 0% y el 23% (mediana 8%). No obstante, al menos en el LH, refieren que el porcentaje de falsos negativos de la PET es del 0-12%, por lo que no debería reemplazar a otras técnicas de imagen y debería ser valorada con precaución a la hora de modificar a la baja el estadio obtenido con la TC. Es importante destacar que de entre los 38 estudios analizados en el apartado de estadificación, únicamente 9 son estudios prospectivos.

Las causas de estas diferencias y de que en nuestro estudio exista un mayor porcentaje de infravaloración errónea que de sobrevaloración es probablemente el hecho de que nosotros comparamos la PET con el patrón de referencia establecido a priori y no con la TC o con un patrón de referencia basado en el seguimiento como se hace en la mayoría de los estudios referenciados. Además, en nuestro estudio, la concordancia con el patrón oro en la estadificación fue mejor con la TC que con la PET. La causa de esto podría ser la existencia de 12 casos (11,1%) que fueron negativos con PET por falta de avidéz por ^{18}F FDG. Otra causa intuimos que podría ser la de que en nuestro estudio la PET se valoró de forma completamente independiente, con desconocimiento de los hallazgos de la PET/TC y de la TC, y por tanto sin introducir sesgos en la lectura de las imágenes. Es posible, aunque no lo podemos

afirmar con rotundidad, que esto no haya ocurrido en otros estudios no ciegos y retrospectivos.

De nuestros resultados, cabe también destacar que de los 12 casos de linfomas en los que la PET fue completamente negativa, el porcentaje de indolentes y agresivos fue parecido. No obstante, del total de LNH de nuestra población en la estadificación inicial, la PET fue negativa en el 22,2% (6 de 27) de los LNH indolentes y en el 10,2% (5 de 49) de los LNH agresivos. Por tanto, aunque la PET puede fallar en la detección de enfermedad en linfomas de curso clínico agresivo o indolente, coincidimos con algunos autores^{106,109} en que el porcentaje de FN es superior en el subgrupo de LNH indolentes que en el de agresivos. Aunque la PET fue positiva en el 100% de LDCGB y en el 97% de LH, porcentajes similares a los descritos en la literatura,¹⁰⁷ únicamente lo fue en el 80% de los LF y de los LLCP, 75% de los L. de células del manto y 50% de los LZM. Coincidimos con otros estudios^{107,114} en el porcentaje bajo de LZM detectado con PET, siendo en nuestra serie los porcentajes de LF y L. de células del manto algo inferiores, si bien la población de cada subtipo de linfoma es pequeña en nuestro trabajo por lo que la fiabilidad de dichos resultados es limitada.

Comparando la **PET/TC DB con la PET**, la primera estadificó correctamente al 25% de los pacientes con respecto a la PET, sin diferencias significativas en cuanto a porcentaje de sobre e infraestadificación. La PET estadificó correctamente al 3,7% con respecto a la PET/TC DB. Estos datos supondrían un cambio correcto en el tratamiento basándonos en la PET/TC DB en el 13,9% y basándonos en la PET en únicamente el 0,9% de los pacientes. La mayoría de los casos correctamente estadificados por la PET/TC DB lo fueron por correcta localización anatómica de acúmulos de ¹⁸FDG. En el estudio de Allen-Auerbach y cols.⁶⁰ se afirma que la PET/TC DB (120 mA sin civ) modificó correctamente el estadio con respecto a la PET en el 10% de los pacientes, coincidiendo con nuestro estudio en la mejor localización anatómica y detección de enfermedad extranodal. Únicamente encontraron diferencias significativas entre la PET/TC y la PET en cuanto a la exactitud, siendo ésta del 84% para la PET y 93% para la PET/TC. Aunque la S y E de la PET/TC fueron también superiores (91% y 92% frente al 88% y 82% de la PET respectivamente) las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Sus datos muestran, al igual que los nuestros, la superioridad de la PET/TC DB en la estadificación, aunque detectan menores diferencias entre ésta y la PET, lo que podría ser porque la mayoría de los pacientes incluidos en su estudio lo fueron durante la reestadificación (81%).

En resumen, en nuestro estudio la PET es la técnica que muestra menor concordancia con el patrón oro en la estadificación inicial de los pacientes con linfoma. Además, los tres métodos diagnósticos (PET, TC y

PET/TC DB) tienden a la infravaloración del estadio con respecto al patrón oro, sobre todo por ausencia de detección de afectación de la MO, aunque la concordancia de la PET/TC DB con el patrón oro es muy superior, por lo que sería la técnica de elección de entre las tres.

Asimismo, el porcentaje de pacientes correctamente estadificado por la PET/TC DB con respecto a la TC y a la PET es parecido (20,8% y 25% respectivamente), por lo que podemos concluir que aporta mayor precisión diagnóstica en la estadificación y en grado similar sobre ambas técnicas. Las causas más frecuentes de la correcta estadificación de la PET/TC DB sobre la TC y la PET son respectivamente la detección de enfermedad extranodal en general y de infiltración medular en particular en un mayor porcentaje de pacientes y la correcta localización anatómica de hiper captaciones de ¹⁸FDG.

Aunque coincidimos con la literatura en la mayor precisión de la PET/TC DB, diferimos de la mayoría de los estudios en los resultados de la PET, que en nuestro trabajo son muy inferiores a los de la bibliografía revisada, posiblemente por las razones previamente expuestas.

6.1.2. ESTADIFICACIÓN CON PET/TC DA

En nuestro estudio, la PET/TC DA estadificó correctamente al 79,2% de los pacientes, un porcentaje algo mayor que la DB, sin encontrar ningún caso negativo en cuanto a la existencia de enfermedad. No obstante, persistió la **infravaloración** significativa con respecto al patrón oro, algo menor que con la DB, concretamente en el 16,8% de los pacientes, mientras que un 4% fueron erróneamente sobrevalorados. Las causas de la infra y sobrevaloración errónea fueron esencialmente las mismas que para la PET/TC DB. Globalmente, el manejo de los pacientes sería incorrecto en el 9,9% en comparación con el patrón oro.

Comparada con la PET/TC DB, la PET/TC DA detectó correctamente la existencia de una adenopatía mesentérica patológica e infiltración hepática en dos pacientes respectivamente, lo que facilitó su correcta estadificación.

Al comparar la PET/TC DA con la **TC diagnóstica**, la primera estadificó correctamente al 21,8% de los pacientes con respecto a la segunda, sobre todo por sobreestadificación correcta significativa (18,8%), con lo que se produciría un cambio correcto en el manejo en el 11,9%. Al igual que en el caso de la PET/TC DB, la mayoría de las causas de correcta estadificación con respecto a la TC fueron la identificación de enfermedad extranodal, fundamentalmente de la MO. La TC infraestadificó correctamente al 4% de los pacientes, con modificación del manejo del 3%, por eliminación de FP de la PET/TC DA para MO y hueso.

Con respecto a la **PET**, las discordancias entre esta técnica y la PET/TC DA afectaron al

43,6% de los pacientes, en 12 de los cuales la PET fue negativa. En el 4% la PET estadificó correctamente, aunque únicamente en un caso (1%) modificó el tratamiento. En el 29,7% de los casos, la PET/TC DA estadificó correctamente con respecto a la PET, produciendo un cambio correcto en el manejo en el 15,8%, un porcentaje algo superior al obtenido con la PET/TC DB. Los casos discordantes coinciden en su mayoría con los de la PET/TC DB y las causas de la estadificación correcta con la PET/TC DA son esencialmente las mismas que para la PET/TC DB, a excepción de los casos previamente referidos en el capítulo de “Resultados”.

En la literatura se afirma la superioridad de la PET/TC sobre la TC y la PET, pero fundamentalmente sobre la primera, dado que los resultados obtenidos con la PET en los estudios revisados son mucho mejores que en el nuestro. Nuestros datos difieren de los de La Fougère y cols.,¹²¹ quienes valoran los resultados de la PET/TC con civ y 145 mAs de manera retrospectiva en una pequeña serie de 12 pacientes para estadificación inicial, apreciando infraestadificación correcta con respecto a la TC en 3 pacientes (25%), por exclusión de FP en adenopatías y en la región extranodal. Estos autores no encuentran diferencias significativas entre la PET/TC y la PET observando, en su análisis por regiones, una S y E del 100% tanto de la PET/TC como de la PET, mientras que son del 93% y 91% respectivamente para la TC. Por tanto, en su estudio, la PET/TC DA concuerda con la PET en la estadificación de los 12 pacientes y detecta el mismo número de regiones afectadas, discordando únicamente en la detección de adenopatías mediastínicas en un caso, FN con PET. La causa de sus mejores resultados de la PET creemos que puede ser la lectura de ésta después de la de la TC y por los mismos observadores, lo que podría introducir un sesgo, siendo la última la lectura de la PET/TC. Sin embargo, en otro estudio,¹¹⁸ encuentran diferencias significativas entre la lectura combinada de PET/TC DB sin civ+TC diagnóstica y la TC diagnóstica en la estadificación, sobre todo en estadios localizados, con estadificación correcta en el 42,5%, fundamentalmente por sobreestadificación con respecto a la TC aislada. Con la PET/TC DB+TC, el manejo de los pacientes varió en una media del 29%. Aunque el porcentaje de estadificación correcta con PET/TC DA con respecto a TC es menor en nuestro trabajo, de nuevo probablemente por los mejores resultados con la TC, la tendencia de ambos estudios es similar, a pesar de que no son completamente comparables porque no se realizó una PET/TC DA sino una PET/TC DB analizada conjuntamente con una TC diagnóstica independiente. Además este estudio presenta notables limitaciones, como la de ser retrospectivo y la de que se realice la TC diagnóstica en distintos centros y antes que la PET/TC (media de 24 días, pero en 9 pacientes con más de 2 meses de antelación), así como la inexistencia de un patrón oro bien definido, basado únicamente en el consenso entre hematólogos.

En resumen, aunque no hemos encontrado estudios en la literatura que comparen la PET/TC DA con el patrón oro y con la PET y la TC utilizando los mismos parámetros y metodología que en nuestro trabajo, coincidimos, al igual que en el caso de la PET/TC DB, en la mayor capacidad diagnóstica de la primera con respecto a las otras técnicas, habiendo observado en términos generales, las mismas causas de estadificación correcta que en el caso de la DB. En uno de los estudios confirmamos un sesgo en la lectura de la PET, que podría explicar el hecho de que nuestros resultados con esta técnica sean peores que los observados globalmente en la literatura.

6.2. PET/TC EN LA REESTADIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS

6.2.1. REESTADIFICACIÓN CON PET/TC DB

Como hemos detallado en los resultados, la PET/TC DB concordó con el patrón oro en la reestadificación al final del tratamiento en el 90,6% de los pacientes, con tendencia no estadísticamente significativa a la sobrevaloración del estadio, observando sobrevaloración incorrecta en el 8,2% e infravaloración en el 1,2%, lo que produciría un incorrecto manejo de todos ellos (9,4%). La causa más frecuente de esta sobrevaloración fue la persistencia de hipercaptación en adenopatías no linfomatosas.

En el **análisis por regiones**, los estadísticos obtenidos alcanzaron o superaron valores del 90% en todas las regiones, exceptuando el VPP, que fue menor en general, y especialmente bajo en la región nodal cervical (14,3%), por la existencia de más FP secundarios a adenopatías no linfomatosas, si bien los datos deben ser valorados con cautela porque únicamente se detectó un caso VP para la región cervical con el patrón oro en el momento de la reestadificación, lo que puede influir especialmente en la S y VPP.

En cuanto a la **TC**, los resultados fueron peores, con una concordancia con el patrón oro y con la PET/TC DB únicamente en el 39% de los pacientes. La TC **sobrevaloró erróneamente** al 54,5%, sobre todo por detección de adenopatías residuales de tamaño patológico pero sin signos de actividad tumoral. Cabe destacar que, de entre las causas extranodales, la más frecuente fue la detección de lesiones pulmonares que no se confirmaron como linfomatosas.

Comparada con la PET/TC DB, la TC estadificó correctamente a un solo paciente mientras que PET/TC DB estadificó correctamente al 55,8% con respecto a la primera, en la mayoría de los casos por infravaloración correcta tras la exclusión de enfermedad en las adenopa-

tías residuales objetivadas con TC.

La **PET** concordó en el 70,6% de los casos con el patrón oro, porcentaje claramente superior al de la TC, mostrando también una tendencia a la **sobrevaloración**, pero que en este caso afectó al 22,5% de los pacientes, siendo la causa más frecuente la persistencia de captación residual baja-moderada en algunas adenopatías no tumorales.

La PET y la PET/TC DB concordaron en el 78,9% de los pacientes. Las causas de la correcta reestadificación de más pacientes (20%) con la PET/TC DB que con la PET fueron la exclusión de algunos FP de la PET (sobre todo por captaciones residuales bajas-medias en adenopatías predominantemente cervicales y/o torácicas) y la correcta detección de afectación residual extranodal. La existencia de menor número de FP por captación residual en adenopatías de la PET/TC DB con respecto a la PET creemos que podría ser explicada por un sesgo introducido en el estudio debido a la lectura de la PET y de la PET/TC por diferentes especialistas. No así la detección de afectación residual extranodal, que es mayor en el caso de la PET/TC gracias a su superior resolución anatómica.

Globalmente, en la literatura, la PET ha demostrado su superioridad en la reestadificación con respecto a la TC,^{12,27,96,141} al igual que en nuestro estudio. De hecho, Rigacci y cols.¹⁴² detectan S, E, VPP y VPN de pacientes con LH del 25%, 42%, 7% y 77% respectivamente para la TC y del 100%, 83%, 50% y 100% respectivamente para la PET. Para La Fougère y cols.¹²¹ la S y E en pacientes con linfoma oscilaron entre el 83-86% y 76-92% respectivamente para la TC y el 96-97% y 98-99% para la PET.

Coincidimos también con la literatura en la superioridad relativa de la PET/TC DB con respecto a la TC, si bien ambas tienden a la sobrevaloración del estadio, así como en las causas más frecuentes de esta sobrevaloración.^{116,117,122,127,128} Destaca la impresión de algunos autores de que se deben interpretar los resultados positivos de la TC y de la PET/TC en el momento de la reestadificación con suma cautela, dado el elevado porcentaje de FP que muestran ambas técnicas, sobre todo la TC.^{120,122} Para ellos, la PET/TC ayudaría a excluir recidiva, por su elevado VPN en la mayoría de los estudios, pero en caso de ser positiva esto debería ser corroborado con una biopsia para evitar la toxicidad de los tratamientos de segunda línea de forma innecesaria.^{122,126}

No hemos encontrado estudios que comparen la PET/TC DB con la PET en la reestadificación, aunque sí con la TC. Concretamente, Schaefer y cols.¹¹⁷ en 41 pacientes con linfoma para reestadificación (durante o al final del tratamiento), comparan la PET/TC DB sin civ

con la TC con civ (realizada en diferentes hospitales), y ambas con el patrón oro basado en seguimiento, clínica, imagen y en algunos casos biopsia. Para la región ganglionar, encuentran más VP y VN con PET/TC que con TC, siendo los VP por captación residual de ^{18}F FDG, con un 10% de casos FP para la TC por adenopatías residuales no patológicas y ninguno para la PET/TC. En cuanto a la afectación extranodal, la PET/TC fue también superior a la TC, mostrando ésta un 10% de FP por infiltrados pulmonares. Por tanto, las causas de FP de la TC coinciden con las nuestras, aunque la concordancia en nuestro estudio entre ambas técnicas fue aún menor, probablemente por el escaso número de VP de nuestra serie al final del tratamiento. En un estudio ¹²⁰ de 41 niños con linfoma, observan una S alta de la PET/TC y de la TC al final del tratamiento (95% y 79% respectivamente), aunque destaca el menor VPP, que es del 53% y 52% respectivamente. Nuestros hallazgos orientan hacia la misma conclusión, con sobrevaloración del estadio por parte de ambas técnicas, si bien en nuestro estudio la PET/TC se muestra muy superior a la TC en cuanto a concordancia con el patrón oro. Schaefer y cols. ¹²² en 66 pacientes con LH para reestadificación tras la primera línea de tratamiento, obtienen para la PET/TC DB una S, E, VPP y VPN respectivamente del 100%, 91%, 85% y 100%. Los 4 casos FP de la PET/TC DB lo fueron por hiper captaciones residuales secundarias a cambios inflamatorios en amígdala, nasofaringe, ganglios mediastínicos y timo (hiperplasia tímica postquimioterapia). El porcentaje de pacientes sobrevalorados por la PET/TC fue similar al nuestro (10,3%), siendo la causa más frecuente la captación de ^{18}F FDG de carácter inflamatorio, al igual que en nuestro estudio.

En resumen, la PET/TC DB muestra en nuestro estudio una concordancia buena con el patrón oro para la reestadificación, mejor que en el momento de la estadificación inicial, y superior a la de la TC y la PET aisladas. Aún así, existe sobrevaloración del estadio con las tres técnicas, debido a la persistencia de adenopatías de tamaño o captación de ^{18}F FDG patológicas pero de etiología no linfomatosa.

La TC es la técnica con menor concordancia con el patrón oro en la reestadificación al final del tratamiento en nuestro trabajo.

El hecho de que la PET/TC DB permita la reestadificación correcta de un importante porcentaje de pacientes frente a la TC y a la PET, especialmente llamativo con respecto a la TC (55,8%), sobre todo por exclusión de FP, nos permite afirmar que es la técnica de elección de entre las tres en este momento de la evolución de la enfermedad.

6.2.2. REESTADIFICACIÓN CON PET/TC DA

La concordancia con el patrón oro fue mayor que para la PET/TC DB, concretamente en el 93,5% de los pacientes, detectando correctamente a 57 de los 61 VN. Todas las discrepancias lo fueron por **sobrevaloración** incorrecta del estadio, fundamentalmente por adenopatías hipercaptantes no linfomatosas en las regiones cervical y/o torácica. Por tanto, la PET/TC DA sobreestadió incorrectamente al 6,5% de los pacientes.

En el **análisis por regiones**, los valores de los estadísticos obtenidos superaron 94,6% a excepción, de nuevo, del VPP, cuyo menor valor fue del 20% para la región cervical, por las mismas causas que las referidas en el apartado anterior.

Comparada con la **TC**, ambas concordaron únicamente en el 39% de los pacientes, el mismo porcentaje que para la PET/TC DB. Con respecto a la **PET**, la concordancia entre ambas técnicas ocurrió en el 77,9% de los pacientes. El porcentaje de reestadificación correcta de la PET/TC DA con respecto a la TC y a la PET fue, respectivamente, del 54,5% y del 22,1% de los pacientes. Globalmente, las causas más frecuentes de discordancias fueron las mismas que en el caso de la PET/TC DB. (Figura 24A, B, C y D).

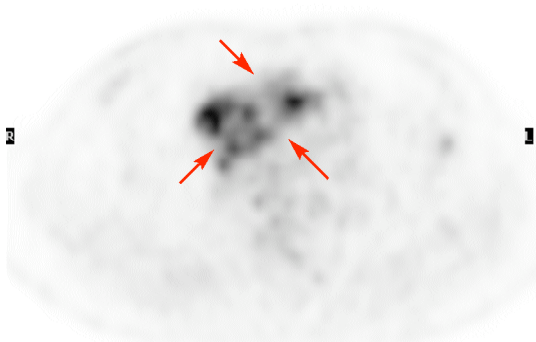


Figura 24A

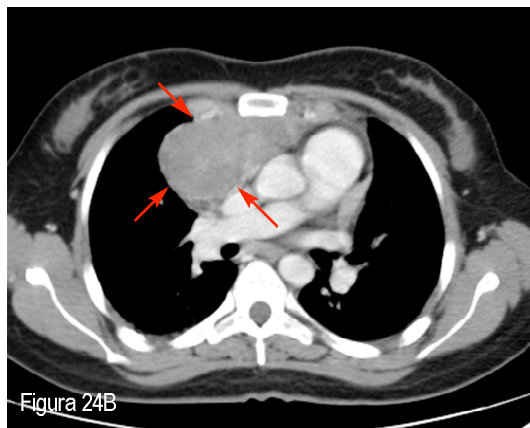


Figura 24B

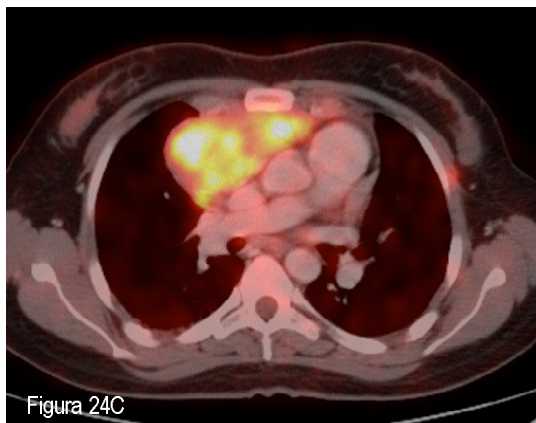


Figura 24C

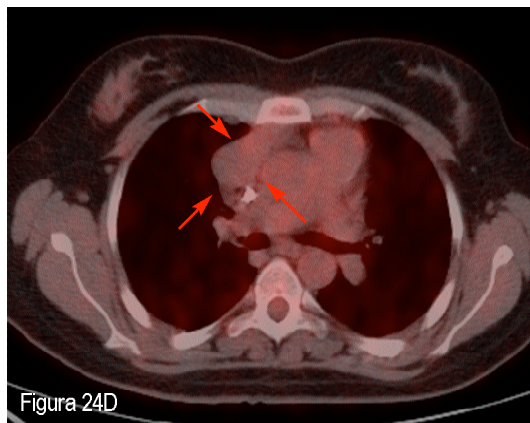


Figura 24D

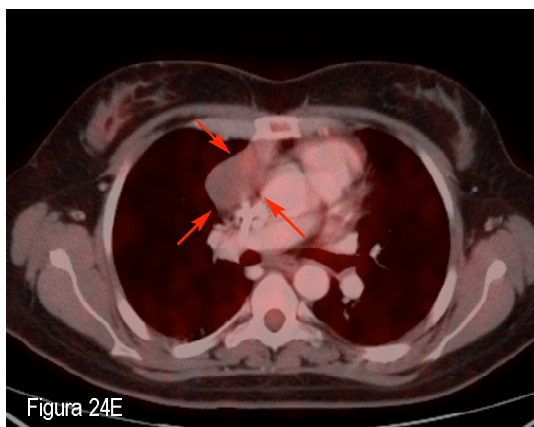


Figura 24: Paciente con LHcEN (ID 61). **A:** Imagen de PET axial en la estadificación inicial en la que se observa un conglomerado adenopático en la región anterior del tórax (flechas). **B:** Imagen correspondiente de TC que delimita la masa tumoral localizada en mediastino anterior (flechas). **C:** La PET/TC DA muestra la hipercaptación de ^{18}F FDG por la masa tumoral. **D:** Imagen a la misma altura de PET/TC DB durante la reestadificación al final del tratamiento. Se observa masa residual en mediastino anterior (flechas), que sin embargo no muestra hipercaptación de ^{18}F FDG, por lo que se consideró correctamente como no tumoral. **E:** La imagen de PET/TC DA durante la reestadificación detecta los mismos hallazgos que la de DB, sin aportar información adicional relevante.

Coincidimos con la literatura en la gran precisión de la PET/TC DA, superior a la de la TC y a la de la PET, sobre todo a la de la primera, gracias a la información metabólica que aporta para la valoración de adenopatías residuales con criterios patológicos por TC. En el análisis por regiones, se refieren valores de S del 96-97%, de E del 99% ⁷⁵, ¹²⁴ y valores predictivos superiores al 95%. ⁷⁵ En el análisis de pacientes, la S y VPN son del 93% y la E y VPP del 100% en el estudio de Freudenberg y cols. ⁷⁵ Aunque las diferencias entre la PET/TC DA y la TC son significativas y muy parecidas a las nuestras, con porcentajes de reestadificación correcta del 52% ⁷⁵ y del 36% ¹²⁴ dependiendo del estudio, las diferencias con la PET son menores, aproximadamente de la mitad (10,5-11,1%), ^{75,124} y están en relación con la correcta localización anatómica proporcionada por la PET/TC. Al igual que en la estadificación inicial, la PET en nuestro estudio obtiene peores resultados, si bien hay que tener en cuenta que nuestra serie es mucho mayor que las de los dos estudios retrospectivos analizados y el posible sesgo de nuestro trabajo secundario a la lectura por diferentes observadores comentado previamente.

En resumen, en nuestro estudio la PET/TC DA muestra una gran precisión en la reestadificación de los pacientes con linfoma, con la mayor concordancia con el patrón oro de entre todas las técnicas valoradas. Únicamente reestadifica incorrectamente por sobrevaloración, y a un porcentaje pequeño de pacientes (6,5%), por lo que la consideramos la técnica más fiable.

6.3. INFILTRACIÓN LINFOMATOSA DE LA MÉDULA ÓSEA

La detección de infiltración de la MO es muy importante en el manejo terapéutico y en el pronóstico de los linfomas, ya que los clasifica como estadio IV. Globalmente, ocurre en 30-50% de los pacientes con LNH ^{143,144} con porcentajes que varían entre el 18-36% en los agre-

sivos y el 40-90% en los indolentes.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Esta afectación en los LNH es frecuentemente focal, afectando aproximadamente al 30% del total de la MO.¹⁴⁵ La BMO es el patrón oro para determinar la presencia de infiltración en la estadificación inicial de los linfomas, a pesar de lo cuál su sensibilidad es limitada, fundamentalmente en la detección de enfermedad focal o parcheada.^{67,115,145,146} La RM es una herramienta valiosa y probablemente la más sensible de las técnicas de imagen para la detección de infiltración focal medular ante la sospecha de afectación de un sitio específico. Sin embargo, carece de la suficiente especificidad y hasta la fecha aún no se ha estandarizado su uso en el cribado, debido también a las limitaciones técnicas y a la larga duración de la prueba hasta la reciente aparición de los sistemas de mesa móvil y RM de cuerpo entero. La PET es una técnica de imagen no invasiva que ha demostrado ser útil en la detección de enfermedad ósea maligna primaria y metastásica así como en procesos malignos de la MO entre los que destaca el linfoma.^{107,147} Además presenta la ventaja de poder valorar la MO de todo el cuerpo en una sola exploración.

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con infiltración medular según el patrón oro basado en la BMO fue del 32,4%. La S de la PET y de la PET/TC para detectar su afectación fue baja (31,4%) y, aunque discretamente superior en el subgrupo de LNH agresivos y LH que en el subgrupo de LNH indolentes, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la E, VPP, VPN y EX fueron parecidos con ambos métodos aunque algo mejores con la PET/TC, destacando la alta E (90,4% de la PET y 94,5% de la PET/TC). Las diferencias existentes entre la PET y la PET/TC podrían ser explicadas por la variabilidad interobservador, dado que ambas técnicas fueron valoradas por diferentes especialistas, a excepción de un caso (ID 54) FP con PET en el que la PET/TC coincidió con el patrón oro en la detección de enfermedad vertebral degenerativa como causa de la captación interpretada como infiltración medular en la PET.

La PET y la BMO mostraron concordancia en la estadificación inicial en el 71,3% de los pacientes, concretamente en el 31,4% de los positivos y en el 90,4% de los negativos, destacando en nuestra serie la existencia de 24 casos FN con PET.

Por tanto, basándonos en nuestros datos, la PET y la PET/TC no pueden sustituir a la BMO como técnica de elección en la detección de infiltración medular, dada su baja S tanto en linfomas indolentes como agresivos, aunque son técnicas altamente específicas que pueden ayudar al diagnóstico.

La mayoría de los autores^{16,106,145,148} coinciden con nosotros en que ambas técnicas deben ser realizadas de forma complementaria. La S de la PET es del 51% (38-64%, IC 95%) y la E

del 91% (85-95%, IC 95%) en un reciente metaanálisis.¹⁰⁶ Otros trabajos también refieren una S mayor que el nuestro,^{115,148-150} lo que creemos que en gran medida puede explicarse por la inclusión de pacientes para estadificación y reestadificación dentro del mismo análisis.

En cuanto a la **concordancia entre la PET y la biopsia unilateral de MO**, ésta es del 84% en un estudio retrospectivo de 106 pacientes¹¹⁵ siendo, al igual que en nuestro trabajo, mucho menor para los positivos (20,4%¹⁴⁸ - 43%¹¹⁵) que para los negativos (99%¹¹⁵), por lo que coincidimos en una mayor concordancia entre la PET y la BMO para la exclusión de enfermedad.

En el **análisis por subgrupos de linfoma**, Pakos y cols.,¹⁰⁶ en coincidencia con nuestros resultados, detectan una mayor S de la PET en subgrupos agresivos y de LH que en linfomas indolentes. Otros autores^{109,115} también refieren menor S de la PET en el caso de LNH de bajo grado.

Al igual que en nuestro trabajo, se han descrito FP de la PET en la detección de infiltración medular secundariamente a enfermedad vertebral degenerativa¹¹⁵ o hiperplasia de la MO entre otras causas.²⁷

Destacan los resultados de varios trabajos^{68,91,115,145,150} en los que se observa la baja S de la biopsia ciega unilateral de MO, sobre todo en comparación con la PET/TC y la RM.⁶⁸ Los autores afirman que, en caso de biopsia ciega unilateral negativa, debería valorarse la realización de una nueva biopsia guiada por la imagen ante focos de hipercaptación en otra localización detectados por la PET, lo que aumentaría la detección de infiltración linfomatosa de la MO. Creemos que estos hallazgos podrían ser de gran importancia en el manejo clínico de los linfomas y deberían ser objeto de investigación.

En resumen, al igual que en la literatura revisada, en nuestro estudio la PET y la PET/TC son técnicas útiles en la detección de infiltración de MO, mostrando alta E aunque baja S, siendo ésta mayor en los subgrupos de LNH agresivos y LH. Coincidimos con la mayoría de autores en que la PET o la PET/TC y la BMO deben ser realizadas de forma complementaria sin que, en base a nuestros hallazgos, las primeras puedan sustituir a la segunda.

6.4. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR EN LA LECTURA DE TC, PET Y PET/TC

En nuestra opinión, otra ventaja importante de la PET/TC con respecto a la PET y a la TC

es la menor variabilidad interobservador que hemos encontrado en la lectura de los estudios, con un índice k de 0,957 para la PET/TC que indica una correlación muy buena, mientras que para la TC y para la PET la concordancia es moderada, siendo la menor la de esta última.

El análisis de la variabilidad interobservador es un componente importante de estudios de pruebas diagnósticas que afectan a múltiples lectores y proporciona información valiosa acerca de su aplicabilidad¹⁵¹ aunque, desgraciadamente, las variaciones en la interpretación de las imágenes son infrecuentemente referidas en investigaciones clínicas y más aún en estudios clínicos multicéntricos.¹⁵² De hecho, no hemos encontrado en la literatura revisada ningún estudio con una muestra extensa de pacientes que analice este parámetro con los diferentes métodos de imagen aplicados al diagnóstico de los linfomas, pero lo consideramos de gran importancia a la hora de decantarnos por una técnica u otra.

En el caso de la **TC**, la bibliografía es relativamente numerosa en la valoración de la afectación ganglionar en la estadificación del carcinoma de pulmón, donde se han objetivado diferencias significativas interobservador¹⁵³⁻¹⁵⁶ pero en el caso de los linfomas los estudios son escasos.^{152,157} Fletcher y cols.,¹⁵² en su revisión retrospectiva de 59 estudios de TC diagnóstico cervicotorácico de niños con LH y afectación supradiaphragmática, analizan la variabilidad en la lectura por radiólogos expertos y no expertos observando una concordancia baja ($k < 0,4$) entre radiólogos expertos en 1/3 de las localizaciones nodales y extranodales estudiadas y una concordancia moderada ($k = 0,4-0,75$) en 2/3, mientras que el grado de concordancia es aún menor entre radiólogos expertos y no expertos. Esta variabilidad puede ser de enorme importancia a la hora de la estadificación inicial y de la planificación de la RT en estos pacientes, por lo que consideran que se deben realizar más estudios prospectivos y llegar a un consenso en la interpretación y comunicación de los hallazgos. Nuestros datos están en sintonía con estos, siendo la k para la TC en nuestro estudio de 0,6.

En el caso de la **PET** y de la **PET/TC**, la mayoría de los estudios que analizan la variabilidad interobservador lo hacen en referencia a la interpretación visual y/o cuantitativa de la captación de ¹⁸F DG en diversas entidades patológicas¹⁵⁸ o en la cuantificación del volumen tumoral, sobre todo de cara a la planificación del campo de RT,¹⁵⁹⁻¹⁶³ pero pocos evalúan la variabilidad interobservador en la interpretación global de las imágenes y en la detección de enfermedad.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Fakhry y cols.,¹⁶⁴ en un estudio en el que valoran la exactitud de la PET y de la PET/TC en la detección de recidiva del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, detectan una buena concordancia en la interpretación de los resultados entre los dos lectores que intervienen, con coeficiente de correlación intraclass fuerte ($> 0,90$). Plathow y cols.¹⁶⁵ cal-

culan la variabilidad interobservador mediante el índice kappa en la interpretación de estudios de TC, PET, RM y PET/TC para la estadificación de pacientes con mesotelioma pleural, siendo la concordancia perfecta ($k=1$) únicamente para la PET/TC y con valores de 0,7-0,9 para la TC, 0,9 para la PET y 0,8-0,9 para la RM. Por otro lado, Zijlstra y cols.¹⁶⁶ valoran los estudios de la PET de 37 pacientes con linfoma para estadificación y reestadificación y estudian la variabilidad interobservador en la detección de enfermedad nodal, extranodal y en la estadificación por parte de 11 médicos nucleares, observando la existencia de importante variabilidad, sobre todo entre médicos con menor experiencia y en ciertas regiones como la cervical, periclavicular, axila, mediastino, pulmón y médula ósea. Recalcan la importancia de llegar a un consenso en la definición de criterios para la interpretación de las imágenes.

Como podemos observar, hay pocos estudios y resultados contradictorios, sobre todo en pacientes con linfoma, por lo que es difícil extraer conclusiones de la literatura, aunque se observe una tendencia en algunos de ellos,^{164,165} al igual que en el nuestro, de una baja variabilidad interobservador de la PET/TC. Por tanto, consideramos que nuestros resultados deben ser verificados con más estudios prospectivos de muestras grandes de pacientes con linfoma que puedan corroborar la menor variabilidad interobservador en la lectura de estudios de PET/TC con respecto a estudios de TC y de PET.

6.5. PET/TC DA FRENTE A PET/TC DB

Como hemos referido, la concordancia del patrón oro con la PET/TC DB y la PET/TC DA en la **estadificación inicial** es del 77,8% y 79,2% respectivamente, siendo aún mejor en la **reestadificación** (90,6% y 93,5% respectivamente). Aunque los porcentajes son algo mayores en el caso de la PET/TC DA, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas para el proceso de estadificación ni de reestadificación. De hecho, ambas concuerdan en el primero en el 97% de los casos, con 3 únicos casos de discrepancia en 2 de los cuáles la DA determinó el estadio verdadero (2%). En la reestadificación, la concordancia entre ambas técnicas ocurrió en el 98,7% de los casos, apreciándose un único caso discordante (1,3%), que de nuevo fue correctamente categorizado por la DA con respecto a la DB. De estos 3 casos, 2 fueron correctamente estadificados gracias a la mayor resolución anatómica de la DA, mientras que uno lo fue por efecto del contraste intravenoso.

En cuanto al **análisis por regiones**, en la región nodal cervical no encontramos discrepan-

cias en la estadificación inicial, aunque hubo un caso discrepante en la región torácica, indeterminado con PET/TC DA y considerado VP con PET/TC DB, debido a la variabilidad interobservador. En la región abdominopélvica encontramos 2 casos discrepantes en la estadificación inicial, también correctamente valorados con la DA, gracias a su mayor resolución anatómica. Observamos 2 casos discrepantes en la reestadificación en la región cervical y 1 en la región abdomino-pélvica, correctamente valorados por la DA, uno de ellos por su mayor resolución anatómica y el resto, dada la naturaleza de los hallazgos, creemos que de nuevo debido a la variabilidad interobservador de nuestro trabajo. En la detección de enfermedad extranodal, la DA contribuyó a detectar más número de localizaciones en 3 pacientes durante la estadificación inicial, concretamente afectando a intestino delgado, estómago y páncreas, en estos casos tanto gracias a la administración de civ como a la mayor resolución de la técnica. Durante la reestadificación, la DA detectó correctamente la afectación cutánea inflamatoria en un paciente.

Por tanto, aunque no hay diferencias significativas, detectamos una mayor precisión de la DA a la hora de identificar afectación linfomatosa tanto nodal como extranodal, gracias a su mayor resolución anatómica en el caso de la afectación ganglionar, como a esta circunstancia y la mayor resolución de contraste propiciada por el civ en el caso de la afectación extranodal.

Otra contribución importante desde el punto de vista clínico de la PET/TC DA con respecto a la DB fue la detección de hallazgos incidentales clínicamente relevantes en 6 pacientes, que requirieron tratamiento específico, y que fueron objetivados en su mayoría gracias al civ y en dos casos también gracias a la mayor resolución anatómica de la técnica.

A excepción de nuestro artículo preliminar¹¹⁹ con una población pequeña de pacientes, en el que comparamos de forma prospectiva la PET/TC DA con la DB en la estadificación de los linfomas, no hemos encontrado ningún estudio prospectivo que compare la precisión diagnóstica de la PET/TC DA con la de la DB en la estadificación y reestadificación de los linfomas. No obstante, existen algunos estudios cuya metodología permite extrapolar ciertas conclusiones. Raanani y cols.,¹¹⁸ en 103 pacientes con linfoma para estadificación inicial, comparan un algoritmo diagnóstico basado en PET/TC DB con otro basado en PET/TC DB+TC diagnóstica con civ, lo que, a pesar de las diferencias, se asemejaría a nuestro estudio de PET/TC DA. Encuentran que la PET/TC DB+TC es superior a la PET/TC DB y a la TC por separado en la estadificación del LNH y a la TC en el LH, con diferencias estadísticamente significativas. En el 12% de los pacientes obtienen información adicional gracias a la TC diagnóstica con civ, porcentaje algo superior al nuestro, lo que les lleva a con-

cluir que una estrategia razonable sería omitir la TC diagnóstica utilizando la PET/TC DA desde el inicio. No obstante, ven que añadiendo una TC diagnóstica a una PET/TC DB previa sólo se modifica el tratamiento en el 9% de los pacientes, mientras que añadiendo una PET/TC DB a una TC diagnóstica previa se modifica en el 20-30% (la mayoría en estadios precoces), por lo que serían partidarios de realizar únicamente PET/TC DB de entrada para reducir la radiación y sólo añadir la TC diagnóstica (o posiblemente realizar únicamente una PET/TC DA) en casos seleccionados, si bien no especifican cuáles. Sin embargo, las limitaciones del estudio son evidentes, dado que es retrospectivo, la TC diagnóstica fue realizada en diferentes centros y una media de 24 días antes que la PET/TC (incluso en 9 pacientes más de 2 meses), lo que puede originar diferencias por la progresión de la enfermedad, y el patrón oro está basado únicamente en el consenso entre hematólogos. Morimoto y cols.¹²⁵

en su estudio retrospectivo con 66 pacientes para la estadificación inicial del linfoma, comparan la exactitud entre la PET/TC DA y DB en la detección de enfermedad en adenopatías pélvicas y retroperitoneales y encuentran, en el análisis de pacientes, una mayor exactitud de la DA para la estadificación nodal, con diferencias significativas (79% frente a 71%). En el análisis de lesiones las diferencias alcanzan la significación estadística en cadena ilíaca común, externa e interna a favor de la DA, gracias a la correcta localización de captaciones de ¹⁸F-DG en uréteres e intestino, que se habían interpretado erróneamente con la PET/TC DB como adenopatías hipercaptantes, pero no son significativas en los ganglios paraaórticos, paracavos e interaortocavos. La PET/TC DA se muestra más exacta en la estadificación en el 17% de sus pacientes, lo que conlleva a un cambio en el tratamiento en el 5%. Además detectan un hallazgo importante en un paciente, como es la extensión intravascular tumoral, gracias a la administración de civ. Así pues, al igual que en nuestro trabajo, observan una mayor precisión en la detección de enfermedad nodal de la DA gracias a su mayor resolución anatómica y a la administración de civ. Elstrom y cols.,¹²⁷ al comparar la PET/TC con la TC diagnóstica en pacientes con linfoma, encuentran hallazgos incidentales gracias al civ en dos pacientes que requirieron intervención (TVP), pero no demuestran otras ventajas de la mayor dosis de radiación por parte de una TC diagnóstica con respecto a una PET/TC DB sin civ, por lo que consideran innecesario, más costoso e incluso perjudicial por el exceso de radiación, realizar de entrada una TC diagnóstica con civ además de una PET/TC DB, y quizá debería limitarse a casos no concluyentes. Plantean la posibilidad de que se pueda únicamente realizar una PET/TC DA, si bien repiten, como el resto de los autores, que es necesaria la confirmación de sus hallazgos con más estudios extensos y prospectivos para validar la técnica.

La Fougère y cols.,¹²⁴ en un estudio retrospectivo de 45 pacientes con linfoma para reesta-

dificación al final del tratamiento comparan la PET/TC DA (145 mAs y civ) con la PET/TC DB (20 mAs), sin especificar si administran o no contraste oral. Al igual que en nuestro trabajo, aunque la S, VPP y VPN son algo mejores con la DA, no encuentran diferencias significativas en la reestadificación entre DB y DA, sobre todo si se basan los hallazgos obtenidos en la captación de ^{18}F FDG, lo cual, como ya hemos apuntado en nuestros resultados, es especialmente útil en dicho momento para excluir los numerosos FP de la TC. En su serie, la PET/TC DA favorece la diferenciación entre adenopatías y vasos, así como la detección de enfermedad extranodal. La DA modifica el estadio en 2 pacientes frente a la DB (4,4%), porcentaje no significativo aunque superior al nuestro (1,3% en la reestadificación), lo que podría en parte estar explicado porque su estudio de PET/TC DB es de mucho menor mAs que el nuestro (20 frente a 80). Sin embargo, detectan un aumento de la confianza diagnóstica y de la precisión en la localización de las lesiones gracias a las mejores referencias anatómicas de la PET/TC DA. Además consideran que para detectar enfermedad en hígado y bazo es imprescindible una dosis de radiación diagnóstica y la administración de civ, por lo que serían partidarios de realizar la técnica más precisa, que es la PET/TC DA con civ, en el momento de la estadificación inicial y utilizar la PET/TC DB para la reestadificación, dada la superioridad del componente de PET frente al de TC en este momento, y siempre y cuando no existiese sospecha de infiltración extranodal cuyo diagnóstico pudiera beneficiarse del contraste. También opinan que deben realizarse más estudios prospectivos, con mayor mAs en el protocolo de PET/TC DB y con poblaciones extensas.

En resumen, en la mayoría de los estudios, al igual que en el nuestro, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre la PET/TC DA y la DB, aunque sí se evidencia una mayor precisión de la DA en la valoración de los pacientes con linfoma gracias a su mayor resolución anatómica y al civ. Coincidimos con la literatura en la detección de más hallazgos incidentales clínicamente relevantes gracias a la administración de civ. Extraer más conclusiones es difícil porque los estudios son heterogéneos en cuanto a metodología, población de pacientes estudiados y parámetros técnicos utilizados. No obstante, prácticamente todos los autores coinciden en la necesidad de verificar estos resultados con más estudios prospectivos y estandarizados.

En base a nuestros resultados, nuestra opinión es que debería realizarse una PET/TC DA con civ al menos para el estudio de estadificación, porque aunque estadísticamente no hayamos encontrado diferencias significativas con respecto a la PET/TC DB, ha demostrado una mayor precisión en la valoración de los pacientes con linfoma en general. Dado que desconocemos el comportamiento de un linfoma de reciente diagnóstico en cuanto a avidéz por ^{18}F FDG, creemos que debe utilizarse en este momento la técnica más precisa, que aporte la mayor resolución espacial y las ventajas del civ. Además consideramos especialmente valiosa su aportación en la detección de hallazgos clínicamente relevantes.

En la reestadificación, las escasas diferencias encontradas en nuestro estudio entre la técnica PET/TC DA y DB y los pocos hallazgos clínicamente relevantes detectados por la DA en este momento, nos llevan a considerar a la PET/TC DB como una modalidad de PET/TC lo suficientemente precisa siempre y cuando se trate de linfomas hipercaptantes de ^{18}F FDG en la estadificación inicial.

De todas maneras, al igual que otros autores, consideramos necesario una ampliación de los estudios en esta materia por parte de la comunidad científica, de manera prospectiva y protocolizada, para corroborar nuestros hallazgos.

6.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este trabajo no está exento de limitaciones.

En primer lugar, las derivadas de la técnica, dado que no se pudo completar el estudio con ^{18}F FDG en 7 pacientes para la estadificación inicial y en 8 para el proceso de reestadificación, lo que redujo el número de pacientes estudiados con PET/TC DA y con TC diagnóstica.

En segundo lugar, el limitado número de pacientes con algunos subtipos histológicos de linfoma, lo que hace difícil extraer conclusiones respecto a la aportación de las distintas técnicas en estos grupos minoritarios, si bien debemos considerar que nuestra serie representa la distribución habitual de los subtipos de linfoma y que el estudio fue diseñado prospectivamente para evaluar la técnica en los linfomas en general. Asimismo, la pérdida de pacientes en el momento de la reestadificación al final del tratamiento así como el escaso número de ellos con enfermedad residual, obliga a mostrar cautela a la hora de valorar algunos de los estadísticos obtenidos.

En tercer lugar, el hecho de que hayan intervenido varios especialistas en la valoración de las diferentes técnicas hace que parte de las diferencias observadas entre éstas puedan ser debidas a la variabilidad interobservador.

Por último, inherente a la naturaleza de la enfermedad estudiada y al igual que en otros trabajos publicados, la imperfección del patrón oro, debido a la imposibilidad de verificar histológicamente todas las posibles anormalidades detectadas por los métodos de imagen.

7. CONCLUSIONES

- 1- La técnica combinada PET/TC muestra una concordancia buena con el patrón oro en la estadificación inicial y en la reestadificación de los pacientes con linfoma.
- 2- La PET/TC tiene mayor precisión diagnóstica que la TC y que la PET en la estadificación y reestadificación al final del tratamiento de los pacientes con linfoma, por lo que es la mejor técnica de imagen para la valoración de esta patología.
- 3- No hay diferencias significativas entre la PET/TC DA y la PET/TC DB en el proceso de estadificación inicial ni en el de reestadificación al final del tratamiento de los pacientes con linfoma.
- 4- En la estadificación inicial, la PET/TC DA tiende a ser más precisa y detecta mayor número de lesiones no linfomatosas con implicación clínica que la PET/TC DB, todo ello gracias a su mayor resolución anatómica y al ^{18}F . Estas razones nos llevan a considerar a la PET/TC DA como la mejor modalidad de todas las disponibles en la estadificación inicial de estos pacientes.
- 5- La PET/TC DA y la PET/TC DB son similares en la reestadificación de los pacientes con linfoma. La PET/TC DB podría ser, según nuestro trabajo, una técnica lo suficientemente precisa en la reestadificación, siempre y cuando se trate de linfomas hipercaptantes de ^{18}F FDG en la estadificación inicial.
- 6- La variabilidad interobservador en la interpretación de los hallazgos de la PET/TC es menor que en el caso de la TC y de la PET, lo que indica que es la técnica más reproducible de las tres.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Muñoz González A. Tomografía Computarizada. En: Pedrosa C, Casanova R, editores. Diagnóstico por Imagen. Tratado de Radiología Clínica. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 83-96.
- 2- Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:123-5.
- 3- Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol*. 1988;6:931-3.
- 4- Lewis E, Bernardino ME, Salvador PG, Cabanillas FF, Barnes PA, Thomas JL. Post-therapy CT-detected mass in lymphoma patients: is it viable tissue?. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6:792-5.
- 5- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 1999;17:1244-53.
- 6- Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008;111:504-16.
- 7- Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med*. 1975;16:210-24.
- 8- Schiepers C, Filmont JE, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 Suppl 1:S82-8.
- 9- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med*. 2001;42 Suppl 5:S1-93.
- 10- Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Nakagawa M, Chen T, Kaneko K, et al. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2002;16:337-45.
- 11- Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:721-8.
- 12- Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, Mortelmans L. Positron emission tomography with [(18)F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 Suppl 1:S97-105.

- 13- Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol.* 2002;81:20-5.
- 14- Weihrauch MR, Dietlein M, Schicha H, Diehl V, Tesch H. Prognostic significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:15-22.
- 15- Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 2002;112:262-8.
- 16- Kirby AM, Mikhael G. The role of FDG PET in the management of lymphoma: what is the evidence base? *Nucl Med Commun.* 2007;28:335-54.
- 17- Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion. *Semin Nucl Med.* 2003;33:193-204.
- 18- Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol.* 2002;75 Spec No:S24-30.
- 19- Townsend DW. A combined PET/CT scanner: the choices. *J Nucl Med.* 2001;42:533-4.
- 20- Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med.* 2000;41:1369-79.
- 21- Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. *PET en Oncología.* Madrid: Nova Sidonia Oncología-Hematología; 2002. p. 9-31.
- 22- Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics.* 2004;24:523-43.
- 23- Votaw JR. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Physics of PET. *Radiographics.* 1995;15:1179-90.
- 24- Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med.* 2000;41:661-81.
- 25- Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med.* 2006;354:496-507.
- 26- Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology.* 2004;231:305-32.

- 27- Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110:3507-16.
- 28- Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med*. 1992;33:1972-80.
- 29- Ruiz Guijarro JA, Melgarejo Icaza M, Ossola Lentati G, Martín Jorge R, Ordovas Oromendía A, Kostvintseva O. PET tomographies. *Rev Esp Med Nucl*. 2001;20:561-74.
- 30- Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med*. 2003;33:166-79.
- 31- Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys*. 1998;25:2046-53.
- 32- Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marshall LT, Leal JP, Wahl RL. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med*. 2003;44:240-3.
- 33- Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology*. 2002;225:575-81.
- 34- Goerres GW, Burger C, Kamel E, Seifert B, Kaim AH, Buck A, et al. Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology*. 2003;226:906-10.
- 35- Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitter MR, Burger C, von Schulthess GK. PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:351-60.
- 36- Antoch G, Freudenberg LS, Stattaus J, Jentzen W, Mueller SP, Debatin JF, et al. Whole-body positron emission tomography-CT: optimized CT using oral and IV contrast materials. *Am J Roentgenol*. 2002;179:1555-60.
- 37- Garrett PR, Meshkov SL, Perlmutter GS. Oral contrast agents in CT of the abdomen. *Radiology*. 1984;153:545-6.
- 38- Yau YY, Chan WS, Tam YM, Vernon P, Wong S, Coel M, et al. Application of intravenous contrast in PET/CT: does it really introduce significant attenuation correction error? *J Nucl Med*. 2005;46:283-91.
- 39- Albertyn LE. Rationales for the use of intravenous contrast medium in computed tomography. *Australas Radiol*. 1989;33:29-33.

- 40- Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual-modality 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45 Suppl 1:S56-65.
- 41- Nakamoto Y, Osman M, Cohade C, Marshall LT, Links JM, Kohlmyer S, et al. PET/CT: comparison of quantitative tracer uptake between germanium and CT transmission attenuation-corrected images. *J Nucl Med.* 2002;43:1137-43.
- 42- Goerres GW, Hany TF, Kamel E, von Schulthess GK, Buck A. Head and neck imaging with PET and PET/CT: artifacts from dental metallic implants. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:367-70.
- 43- Kamel EM, Burger C, Buck A, von Schulthess GK, Goerres GW. Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. *Eur Radiol.* 2003;13:724-8.
- 44- Nakamoto Y, Chin BB, Kraitchman DL, Lawler LP, Marshall LT, Wahl RL. Effects of nonionic intravenous contrast agents at PET/CT imaging: phantom and canine studies. *Radiology.* 2003;227:817-24.
- 45- Dizendorf EV, Treyer V, Von Schulthess GK, Hany TF. Application of oral contrast media in coregistered positron emission tomography-CT. *Am J Roentgenol.* 2002;179:477-81.
- 46- Dizendorf E, Hany TF, Buck A, von Schulthess GK, Burger C. Cause and magnitude of the error induced by oral CT contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med.* 2003;44:732-8.
- 47- Vera P, Ouvrier MJ, Hapdey S, Thillays M, Pesquet AS, Diologent B, et al. Does chemotherapy influence the quantification of SUV when contrast-enhanced CT is used in PET/CT in lymphoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1943-52.
- 48- Mawlawi O, Erasmus JJ, Munden RF, Pan T, Knight AE, Macapinlac HA, et al. Quantifying the effect of IV contrast media on integrated PET/CT: clinical evaluation. *Am J Roentgenol.* 2006;186:308-19.
- 49- Berthelsen AK, Holm S, Loft A, Klausen TL, Andersen F, Højgaard L. PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:1167-75.
- 50- Pfannenberger AC, Aschoff P, Brechtel K, Müller M, Klein M, Bares R, et al. Value of contrast-enhanced multiphase CT in combined PET/CT protocols for oncological imaging. *Br J Radiol.* 2007;80:437-45.

- 51- Cohade C, Wahl RL. Applications of positron emission tomography/computed tomography image fusion in clinical positron emission tomography-clinical use, interpretation methods, diagnostic improvements. *Semin Nucl Med.* 2003;33:228-37.
- 52- Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med.* 2004;34:122-33.
- 53- McNitt-Gray MF. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in CT. Radiation dose in CT. *Radiographics.* 2002;22:1541-53.
- 54- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277-84.
- 55- Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Münzing W, Müller SP, et al. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med.* 2005;46:608-13.
- 56- Kamel E, Hany TF, Burger C, Treyer V, Lonn AH, von Schulthess GK, et al. CT vs 68Ge attenuation correction in a combined PET/CT system: evaluation of the effect of lowering the CT tube current. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:346-50.
- 57- Mawlawi O, Erasmus JJ, Pan T, Cody DD, Campbell R, Lonn AH, et al. Truncation artifact on PET/CT: impact on measurements of activity concentration and assessment of a correction algorithm. *Am J Roentgenol.* 2006;186:1458-67.
- 58- Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology.* 1994;191:371-7.
- 59- Wahl RL, Quint LE, Cieslak RD, Aisen AM, Koeppe RA, Meyer CR. "Anatomometabolic" tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity. *J Nucl Med.* 1993;34:1190-7.
- 60- Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol.* 2004;6:411-6.
- 61- Mercedes Reza. "Efectividad, seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TAC". Comunidad de Madrid. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Área de Investigación y Estudios Sanitarios. Agencia Laín Entralgo. Octubre 2004. IT01/2004.
- 62- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-49.

- 63- Lu P. Staging and classification of lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2005;35:160-4.
- 64- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008.
- 65- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. WHO classification tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 3rd ed. Lyon: IARC Press; 2001.
- 66- Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2003;362:139-46.
- 67- Foucar K, McKenna RW, Frizzera G, Brunning RD. Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes--Collins classification. *Cancer.* 1982;49:888-97.
- 68- Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, Lumbroso J, Couanet D, Bonniaud G, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol.* 2008;66:325-31.
- 69- Tomita N, Kodama F, Sakai R, Koharasawa H, Hattori M, Taguchi J, et al. Predictive factors for central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: significance of very high serum LDH concentrations. *Leuk Lymphoma.* 2000;38:335-43.
- 70- Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:368-76.
- 71- Lucey BC, Stuhlfaut JW, Soto JA. Mesenteric lymph nodes: detection and significance on MDCT. *Am J Roentgenol.* 2005;184:41-4.
- 72- Vrtiska TJ, Hartman RP, Kofler JM, Bruesewitz MR, King BF, McCollough CH. Spatial resolution and radiation dose of a 64-MDCT scanner compared with published CT urography protocols. *Am J Roentgenol.* 2009;192:941-8.
- 73- Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2005;35:165-75.
- 74- Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med.* 2000;27:1564-78.
- 75- Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, Beyer T, Jentzen W, Müller SP, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:325-9.

- 76- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1.
- 77- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630-6.
- 78- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
- 79- Zhao J, Qiao W, Wang C, Wang T, Xing Y. Therapeutic evaluation and prognostic value of interim hybrid PET/CT with (18)F-FDG after three to four cycles of chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology.* 2007;12:423-30.
- 80- López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, Smith T, Hagemester F, Rodríguez MA, et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood.* 1998;91:2955-60.
- 81- Coiffier B. How to interpret the radiological abnormalities that persist after treatment in non-Hodgkin's lymphoma patients? *Ann Oncol.* 1999;10:1141-3.
- 82- Cheson BD. The international harmonization project for response criteria in lymphoma clinical trials. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:841-54.
- 83- Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective. *J Nucl Med.* 2001;42:609-10.
- 84- Surbone A, Longo DL, DeVita VT Jr, Ihde DC, Duffey PL, Jaffe ES, et al. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol.* 1988;6:1832-7.
- 85- Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med.* 1987;28:288-92.
- 86- Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology.* 1997;203:795-800.
- 87- De Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol.* 1997;8 Suppl 1:S57-60.
- 88- Bangerter M, Griesshammer M, Binder T, Hafner M, Heimpel H, Reske SN, et al. New diagnostic imaging procedures in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1996;7 Suppl 4:55-9.

- 89- Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L, et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med*. 1997;38:343-8.
- 90- Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998;206:475-81.
- 91- Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer*. 2001;91:889-99.
- 92- Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology*. 1994;190:111-6.
- 93- Reske SN. FDG-PET and PET/CT in malignant lymphoma. *Recent Results Cancer Res*. 2008;170:93-107.
- 94- Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansén S, Dietlein M, Bischoff S, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood*. 2001;98:2930-4.
- 95- Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;115:793-800.
- 96- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*. 1999;94:429-33.
- 97- Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2005;23:4652-61.
- 98- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. The international harmonization project on lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-86.
- 99- Cheson BD. Staging and evaluation of the patient with lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22:825-37.
- 100- Cheson BD. New staging and response criteria for non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:213-23.

- 101- Mikhaeel NG. Use of FDG-PET to monitor response to chemotherapy and radiotherapy in patients with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33 Suppl 1:S22-6.
- 102- Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:543-53.
- 103- Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med*. 2005;35:186-96.
- 104- Fuks JZ, Aisner J, Wiernik PH. Restaging laparotomy in the management of the non-Hodgkin lymphomas. *Med Pediatr Oncol*. 1982;10:429-38.
- 105- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:571-8.
- 106- Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005;46:958-63.
- 107- Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*. 2003;101:3875-6.
- 108- Wöhrer S, Jaeger U, Kletter K, Becherer A, Hauswirth A, Turetschek K, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol*. 2006;17:780-4.
- 109- Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol*. 2001;12:825-30.
- 110- Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, Becherer A, Pfeffel F, Petkov V, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol*. 1999;10:1185-9.
- 111- Hoffmann M, Wöhrer S, Becherer A, Chott A, Streubel B, Kletter K, et al. 18F-Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography in lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology makes the difference. *Ann Oncol*. 2006;17:1761-5.
- 112- Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, Jäger U, Chott A, Raderer M. 18F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. *Oncology*. 2003;64:336-40.

- 113- Beal KP, Yeung HW, Yahalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases. *Ann Oncol.* 2005;16:473-80.
- 114- Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer.* 2006;107:175-83.
- 115- Fuster D, Chiang S, Andreadis C, Guan L, Zhuang H, Schuster S, et al. Can [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging complement biopsy results from the iliac crest for the detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma? *Nucl Med Commun.* 2006;27:11-15.
- 116- Steinert HC. PET/CT in lymphoma patients. *Radiologe.* 2004;44:1060-7. German.
- 117- Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology.* 2004;232:823-9.
- 118- Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol.* 2006;17:117-22.
- 119- Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Maraver D, Coya J, Martín-Curto L, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47:1643-8.
- 120- Rhodes MM, Delbeke D, Whitlock JA, Martin W, Kuttlesch JF, Frangoul HA, et al. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28:300-6.
- 121- La Fougère C, Hundt W, Bröckel N, Pfluger T, Haug A, Scher B, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:1417-25.
- 122- Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy—is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology.* 2007;244:257-62.
- 123- Fuertes S, Setoain X, López-Guillermo A, Montserrat E, Fuster D, Paredes P, et al. The value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of diffuse large B-cell lymphoma. *Med Clin.* 2007;129:688-93.

- 124- La Fougère C, Pfluger T, Schneider V, Hacker M, Bröckel N, Morhard D, et al. Restaging of patients with lymphoma. Comparison of low dose CT (20 mAs) with contrast enhanced diagnostic CT in combined [18F]-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin*. 2008;47:37-42.
- 125- Morimoto T, Tateishi U, Maeda T, Arai Y, Nakajima Y, Edmund Kim E. Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: comparison of integrated PET/CT with or without contrast enhancement. *Eur J Radiol*. 2008;67:508-13.
- 126- Just PA, Fieschi C, Baillet G, Galicier L, Oksenhendler E, Moretti JL. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in AIDS-related Burkitt lymphoma. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22:695-700.
- 127- Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19:1770-3.
- 128- Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, Wahl RL. 18F-FDG PET/CT for monitoring the response of lymphoma to radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 2009;50:8-17.
- 129- Beyer T, Antoch G, Müller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, et al. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med*. 2004;45 Suppl 1:S25-35.
- 130- Bockisch A, Beyer T, Antoch G, Freudenberg LS, Köhl H, Debatin JF, et al. Positron emission tomography/computed tomography--imaging protocols, artifacts, and pitfalls. *Mol Imaging Biol*. 2004;6:188-99.
- 131- Tatsumi M, Kitayama H, Sugahara H, Tokita N, Nakamura H, Kanakura Y, et al. Whole-body hybrid PET with 18F-FDG in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med*. 2001;42:601-8.
- 132- Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology*. 2005;237:1038-45.
- 133- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;20:37-46.
- 134- Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York: Wiley; 1986.
- 135- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.

- 136- Young CS, Young BL, Smith SM. Staging Hodgkin's disease with 18-FDG PET. Comparison with CT and surgery. Clin Positron Imaging. 1998;1:161-4.
- 137- Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1998;9:1117-22.
- 138- Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. Cancer. 2001;91:302-10.
- 139- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. Haematologica. 2001;86:266-73.
- 140- Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer. 2005;104:1066-74.
- 141- Basu S, Li G, Bural G, Alavi A. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) and PET/computed tomography imaging characteristics of thyroid lymphoma and their potential clinical utility. Acta Radiol. 2009;50:201-4.
- 142- Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R, et al. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. Oncol Rep. 2005;14:1209-14.
- 143- Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 1990;8:1163-72.
- 144- Bennett JM, Cain KC, Glick JH, Johnson GJ, Ezdinli E, O'Connell MJ. The significance of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma: the eastern cooperative oncology group experience. J Clin Oncol. 1986;4:1462-9.
- 145- Muslimani AA, Farag HL, Francis S, Spiro TP, Chaudhry AA, Chan VC, et al. The utility of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma. Am J Clin Oncol. 2008;31:409-12.
- 146- Haddy TB, Parker RI, Magrath IT. Bone marrow involvement in young patients with non-Hodgkin's lymphoma: the importance of multiple bone marrow samples for accurate staging. Med Pediatr Oncol. 1989;17:418-23.

- 147- Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med.* 2001;31:50-61.
- 148- Pelosi E, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Skanjeti A, Vitolo U, et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl med mol imaging.* 2008;52:9-16.
- 149- Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood.* 1998;91:3340-6.
- 150- Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol.* 1998;16:603-9.
- 151- Obuchowski NA, Zepp RC. Simple steps for improving multiple-reader studies in radiology. *Am J Roentgenol.* 1996;166:517-21.
- 152- Fletcher BD, Glicksman AS, Gieser P. Interobserver variability in the detection of cervical-thoracic Hodgkin's disease by computed tomography. *J Clin Oncol.* 1999;17:2153-9.
- 153- Bollen EC, Goei R, van 't Hof-Grootenboer BE, Versteeg CW, Engelshove HA, Lamers RJ. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:158-62.
- 154- Cascade PN, Gross BH, Kazerooni EA, Quint LE, Francis IR, Strawderman M, et al. Variability in the detection of enlarged mediastinal lymph nodes in staging lung cancer: A comparison of contrast-enhanced and unenhanced CT. *Am J Roentgenol.* 1998;170:927-31.
- 155- Guyatt GH, Lefcoe M, Walter S, Cook D, Troyan S, Griffith L, et al. Canadian lung oncology group. Interobserver variation in the computed tomographic evaluation of mediastinal lymph node size in patients with potentially resectable lung cancer. *Chest.* 1995;107:116-9.
- 156- Webb WR, Sarin M, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Gatsonis C. Interobserver variability in CT and MR staging of lung cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 1993;17:841-6.
- 157- Fletcher BD, Kauffman WM, Kaste SC, Winer-Muram HT, Fang L, Chen G, et al. Use of Tl-201 to detect untreated pediatric Hodgkin disease. *Radiology.* 1995;196:851-5.
- 158- Benz MR, Evilevitch V, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Phelps ME, Czernin J, et al. Treatment monitoring by 18F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver

variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors. *J Nucl Med*. 2008;49:1038-46.

159- Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2007;57:125-34.

160- Fox JL, Rengan R, O'Meara W, Yorke E, Erdi Y, Nehmeh S, et al. Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:70-5.

161- Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Katsuragawa S, Shiraishi S, et al. Impact of FDG-PET/CT fused imaging on tumor volume assessment of head-and-neck squamous cell carcinoma: intermethod and interobserver variations. *Acta Radiol*. 2008;49:693-9.

162- Ashamalla H, Rafla S, Parikh K, Mokhtar B, Goswami G, Kambam S, et al. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1016-23.

163- Riegel AC, Berson AM, Destian S, Ng T, Tena LB, Mitnick RJ, et al. Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET/CT fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:726-32.

164- Fakhry N, Lussato D, Jacob T, Giorgi R, Giovanni A, Zanaret M. Comparison between PET and PET/CT in recurrent head and neck cancer and clinical implications. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:531-8.

165- Plathow C, Staab A, Schmaehl A, Aschoff P, Zuna I, Pfannenberger C, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol*. 2008;43:737-44.

166- Zijlstra JM, Comans EF, van Lingen A, Hoekstra OS, Gundy CM, Willem Coebergh J, et al. FDG PET in lymphoma: the need for standardization of interpretation. An observer variation study. *Nucl Med Commun*. 2007;28:798-803.

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado de la TC

 <p>Hospital Universitario La Paz</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA(CAMA) : NHC :</p> <p>FECHA :/...../..... GÉNERO :</p>
CONSENTIMIENTO INFORMADO	SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO
PROCEDIMIENTO: PRUEBAS CON CONTRASTE INTRAVENOSO	
¿QUÉ LE VAMOS A HACER?	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En qué consiste: Para obtener un correcto diagnóstico de su padecimiento es necesaria la realización de una exploración que emplea Rayos X (radiaciones ionizantes), como el escáner (TC), , etc. Con estas técnicas, para observar con mayor claridad sus órganos internos y saber si presentan lesiones, puede ser necesaria la inyección de una sustancia, (medio de contraste yodado). • Cómo se realiza: Los medios de contraste se inyectan por una vena. • Cuánto dura: Su duración es variable, según la zona del cuerpo que se estudie o el tipo de lesión que se observe. De forma general, entre 10 y 30 minutos, durante los cuales es fundamental no moverse y seguir las indicaciones del personal cualificado que lo realiza. <p>2. Qué objetivos persigue: Obtener información importante acerca de la presencia o ausencia, localización y características de posibles lesiones internas, que permitan el diagnóstico médico de su dolencia, y gracias a ello, su tratamiento.</p>	
¿QUÉ RIESGOS TIENE?	
<p>1. Riesgos generales:</p> <p>Por la técnica: En la gran mayoría de los casos (más del 96 %), esta inyección no produce molestia alguna, salvo la de la punción. Excepcionalmente, puede salirse de la vena provocando hinchazón y molestias locales pasajeras.</p> <p>Por el medio de contraste: Los medios de contraste yodados son de las sustancias más seguras que se utilizan en Medicina.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones leves: la mayoría de los efectos adversos son de este tipo, aunque sólo ocurren en el 3% de los casos, y consisten en sensación de calor, mal sabor de boca, náuseas, vómitos, mareos, picores o enrojecimientos en la piel. Estos síntomas, aunque son desagradables, o no precisan tratamiento o se corrigen fácilmente con la medicación adecuada. - Reacciones graves: se dan en aproximadamente 4 de cada 10.000 personas a las que se administra contraste. En ellas se incluyen la dificultad respiratoria, alteraciones del ritmo cardíaco, convulsiones, insuficiencia renal y pérdida de conciencia. Generalmente se corrigen con tratamiento adecuado. - Excepcionalmente, una de cada 75.000 / 100.000 exploraciones puede poner en peligro la vida del paciente. <p>USTED DEBE SABER QUE NO EXISTE NINGUNA PRUEBA PREVIA QUE PERMITA CONOCER EN QUÉ PERSONAS SE VA A PRODUCIR UNA REACCIÓN.</p> <p>ES MUY IMPORTANTE QUE NOS AVISE ANTES DE LA PRUEBA SI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puede estar embarazada o si está en período de lactancia. - Ha tenido previamente una reacción a un medio de contraste o a algún otro medicamento, ya que aumentan las posibilidades de que vuelva a suceder. - Es asmático o padece otras alergias severas, enfermedades importantes del corazón, insuficiencia renal o funcionamiento excesivo del tiroides (hipertiroidismo). - Otros: <p>2. Riesgos personalizados:</p> <p>Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones</p> <p>3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:</p> <p>El diagnóstico de su posible enfermedad.</p>	

07.00

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?
<p>Aunque en casos concretos pueden existir otras opciones diagnósticas que no necesiten contraste intravenoso, la información obtenida suele ser menor o incluso insuficiente. Usted puede optar por no realizarse la prueba, asumiendo las consecuencias de dicha decisión.</p> <p>Observaciones:.....</p>
¿NOS AUTORIZA?
<p>Por este documento solicitamos su autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado. Conforme a lo dispuesto en la LOPD 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área 5 AE con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área</p>
DECLARACIONES Y FIRMAS
<p>Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.</p> <p>1. Relativo al paciente:</p> <p>D./D.^a con D.N.I.</p> <p>He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.</p> <p>Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.</p> <p>Firma del paciente Fecha:/...../.....</p> <p>2. Relativo al médico:</p> <p>Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.</p> <p>Firma del médico Fecha:/...../.....</p> <p>3. Relativo a los familiares y tutores:</p> <p>El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.</p> <p>D./D.^a. con D.N.I. y en calidad de he sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.</p> <p>Firma del tutor o familiar Fecha:/...../.....</p>
07.00

Anexo 2: Consentimiento informado de la PET/TC



Hospital Universitario La Paz
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR – RADIOLOGÍA



**EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA PET-TC EN EL ESTUDIO CLÍNICO DE
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN**

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PACIENTES

Como usted sabe, se le está estudiando por presentar una hemopatía maligna. Es necesario realizar una serie de pruebas con el fin de conocer la extensión de dicha patología.

Recientemente, se ha desarrollado un método diagnóstico denominado PET-18FDG (tomografía por Emisión de Positrones con 18-Flúor Deoxiglucosa), que permite detectar la existencia de lesiones de naturaleza maligna. Para conocer con precisión la existencia de estas lesiones, se emplea convencionalmente la TC (Tomografía Computarizada).

El estudio actual consiste en valorar la nueva técnica PET-TC en pacientes que han sido diagnosticados de Enfermedad de Hodgkin o Linfoma No Hodgkin, ofreciendo la ventaja de conocer en una sola exploración, la extensión de la malignidad y la localización. Si usted está de acuerdo, podría participar en este estudio acudiendo el día de la cita _____ al Servicio de Medicina Nuclear-Radiología del Hospital Universitario La Paz para la realización de la prueba.

Deberá permanecer en ayunas durante al menos 4 horas (previas a la realización de la exploración), si bien puede beber agua y tomar medicamentos si los precisa. Durante las horas previas a la exploración no debe hacer ejercicio y permanecerá en una sala en silencio relativo. Si es usted diabético se le realizará antes de la prueba una determinación de glucosa en sangre por su seguridad. Igualmente, si tiene antecedentes personales de insuficiencia renal, deberá advertirlo al personal del servicio. La inyección del isótopo 18-FDG no interfiere con otras medicaciones y éste es eliminado del organismo en pocas horas. Debido a la dosis de radiación administrada, la prueba no podrá realizarse en caso de estar embarazada. El tratamiento que va a recibir por su hemopatía no sufrirá retraso en ningún caso.

Su participación es voluntaria y usted puede rechazarla sin que se derive ningún tipo de perjuicio. Está en su derecho de rechazar en cualquier momento el procedimiento propuesto.


Los datos obtenidos de su exploración serán confidenciales, de acuerdo a la ley orgánica de protección de datos (15/1999) y los resultados finales podrán ser comunicados en trabajos científicos.

Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología, Plan Nacional de I+D+I.


Investigador principal: MN Gómez León.

Investigador responsable de facilitar la información:.....

Pº Castellana Nº 261
28046 Madrid
Tel: 91 727 70 00
Fax: 91 727 70 50
www.hulp.insalud.es

 <p>Hospital Universitario La Paz</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA</p> <p>(EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA (CAMA): NHC :</p> <p>FECHA :/...../..... GÉNERO :</p>
<p align="center">CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>	<p align="center">SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR Y RADIODIAGNÓSTICO</p>
<p align="center">PROCEDIMIENTO: PET-TAC</p>	
<p align="center">¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En qué consiste: en la realización conjunta de dos pruebas: <ul style="list-style-type: none"> - La Tomografía por Emisión de Positrones (PET), que es una técnica de imagen que permite conocer el metabolismo (la actividad de las células) de las diferentes partes del organismo, y así poder diferenciar las lesiones malignas de las benignas. - La Tomografía Computerizada (TC) o escáner, otra técnica de imagen que permite definir la estructura anatómica (la forma) de la zona del cuerpo que se estudia. • Cómo se realiza: para su realización es necesario que permanezca en ayunas desde 4 horas antes de la hora de la cita. Hay que administrarle una sustancia radiactiva (el isótopo 18-FDG) en forma de inyección intravenosa, y tras aproximadamente 45 minutos se obtendrá la imagen de TC. Para ello permanecerá tumbado en una camilla lo más quieto posible. Después se realizará el estudio PET, permaneciendo en la misma posición que para el TC. No va a notar ninguna molestia durante la realización la prueba. • Cuánto dura: 45 minutos de espera entre la inyección de la sustancia y el inicio de la prueba; a esto hay que añadir aproximadamente 40 minutos, que es la duración total de la exploración. <p>2. Qué objetivos persigue: determinar la probabilidad de benignidad o malignidad de una lesión.</p>	
<p align="center">¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p>	
<p>1. Riesgos generales:</p> <p>No se han descrito complicaciones o secuelas permanentes tras la realización de esta exploración. La dosis de radiación administrada por la inyección es aproximadamente dos veces mayor a la recibida en un estudio de Tomografía Computerizada (TC). La sustancia que le vamos a administrar se elimina en pocas horas por orina y heces.</p> <p>Es muy importante que nos avise si existe la posibilidad de que se encuentre embarazada. En caso de estarlo, no se puede realizar la prueba.</p> <p>También debe avisarnos en caso de ser diabético, ya que los niveles de glucosa que presente pueden influir el resultado de la prueba.</p> <p>Puede producirse una pequeña flebitis (inflamación de las venas) debido a la inyección intravenosa.</p> <p>2. Riesgos personalizados:</p> <p>Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones leves.....</p> <p>3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:</p> <p>Con este método se consigue realizar a la vez dos pruebas complementarias entre sí, que son de gran utilidad para conocer el comportamiento biológico, así como la localización de las lesiones que pueda presentar.</p>	
<p align="center">¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?</p>	
<p>Realizar TC con contraste intravenoso y en otro centro diferente un estudio PET.</p>	
<p align="center">¿NOS AUTORIZA?</p>	
<p>Por este documento solicitamos su autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.</p>	

07.0

 <p>Hospital Universitario La Paz</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA</p> <p>(EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA (CAMA): NHC :</p> <p>FECHA :/...../..... GÉNERO :</p>
<p align="center">CONSENTIMIENTO INFORMADO</p> <p>PROCEDIMIENTO: PET-TAC</p>	<p align="center">SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR Y RADIODIAGNÓSTICO</p>
<p align="center">DECLARACIONES Y FIRMAS</p>	
<p>Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.</p> <p>Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área 5 Atención especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área.</p>	
<p>1. Relativo al paciente:</p>	
<p>D./D.^a con D.N.I.</p> <p>He sido informado/a suficientemente del procedimiento que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; lo he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicho procedimiento por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.</p> <p>Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención; parte del material se guardará en un banco de tejidos para fines docentes y científicos, tratándose las muestras de forma confidencial y anónima, según dispone la legislación vigente.</p>	
<p>Firma del paciente</p>	<p>Fecha:/...../.....</p>
<p>2. Relativo al médico:</p>	
<p>Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.</p>	
<p>Firma del médico</p>	<p>Fecha:/...../.....</p>
<p>3. Relativo a los familiares y tutores:</p>	
<p>El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.</p> <p>D./D.^a con D.N.I. y en calidad de he sido informado/a suficientemente del procedimiento que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.</p>	
<p>Firma del tutor o familiar</p>	<p>Fecha:/...../.....</p>

07.0